

⑫ 公開特許公報(A)

平3-56431

⑤Int. Cl.⁸C 07 C 33/46
A 61 K 31/13
31/15

識別記号

AAH

庁内整理番号

8827-4H
7252-4C
7252-4C※

⑬公開 平成3年(1991)3月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全68頁)

⑭発明の名称 ジフェニル化合物

⑯特 願 平2-167430

⑰出 願 平2(1990)6月25日

優先権主張

⑱1989年6月26日⑲イギリス(GB)⑳8914660.9

⑲発明者 松 尾 昌 昭 大阪府豊中市桜塚5-2-1-619
 ⑲発明者 荻 野 隆 兵庫県神戸市北区南五葉2-4-6-208
 ⑲発明者 伊 狩 紀 宏 兵庫県尼崎市大庄北4-2-12-401
 ⑲発明者 高 谷 隆 男 兵庫県川西市水明台1-5-87
 ⑲発明者 妹 尾 八 郎 大阪府門真市千石東町12-1
 ⑲発明者 下 村 恭 一 大阪府吹田市津雲台2-3-9
 ⑲出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 ⑲代 理 人 弁理士 青 木 高

最終頁に続く

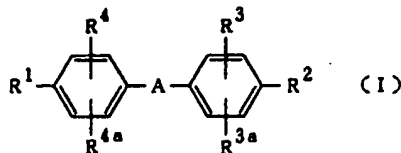
明 細 書

1. 発明の名称

ジフェニル化合物

2. 特許請求の範囲

1) 式:



[式中、 R^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、 R^2 はハロゲン、ジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたヒ

ドラジノ基、ハロ(低級)アルカンスルホニルアミノ基または低級アルカンスルホニルアミノ基、 R^3 は水素、低級アルキル基、ハロゲン、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、 R^{3a} は水素または低級アルキル基、 R^4 は水素、低級アルキル基またはハロゲン、 R^{4a} は水素、低級アルキル基またはハロゲン、 A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COC}(=\text{NOR}^b)-$ (式中、 R^b は水素または低級アルキル基を意味する)、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)-$ (式中、 R^a は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味する)、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^c)-$ (式中、 R^c は水素または低級アルキル基を意味する)、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ を意味する] で示されるジフェニル化合物および医薬として許容される

その塩類。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、下記の一般式(I)で示される疼痛、炎症性疾患、リウマチ、腎炎、血小板減少症の治療に有用なジフェニル化合物に関するものであり、医薬の分野で利用される。

[従来技術]

4,4'-ジアミノジフェニルスルホンエポキシ樹脂の加工における硬化剤としてだけでなく、抗菌剤(抗らい菌剤)、抗原虫剤およびヘルペス性皮膚炎の抑制剤としての活性も知られている(メルクインデックス9版、2808、370ページ、(1976))。

[発明が解決しようとする課題]

本発明は、新規なジフェニル化合物が、上記刊行物に記載されていない新規な疼痛、炎症性疾患、リウマチ、腎炎、血小板減少症の治療剤として有用であることを示すものである。

基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルカンシルホニルアミノ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

R^{3a} は水素または低級アルキル基、

R^4 は水素、低級アルキル基またはハロゲン、

R^{4a} は水素、低級アルキル基またはハロゲン、

A は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{COC}(\text{NOR}^b)-$ (式中、 R^b は水素

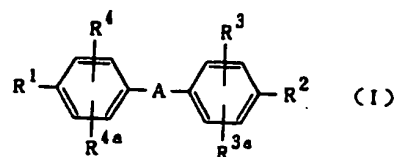
または低級アルキル基を意味する)、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)$

(式中、 R^a は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味する)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^c)-$ (式中、 R^c は水素または低級アルキル基を意味する)、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ を意味する]

この発明の目的化合物(I)は下記製造法によって製造することができる。

[課題を解決するための手段]

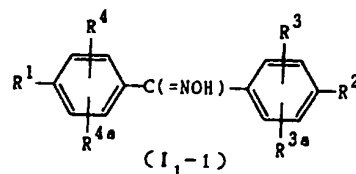
この発明の目的とするジフェニル化合物は新規であり、下記一般式(I)で示すことができる。



[式中、 R^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンシルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

R^2 はハロゲン、低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルカンシルホニル)アミノ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたヒドラジノ基、低級アルカンシルホニルアミノ基またはハロ(低級)アルカンシルホニルアミノ基、 R^3 は水素、低級アルキル基、ハロゲン、シアノ

製造法 1

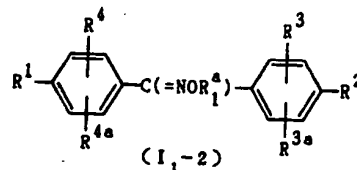


またはその塩

+

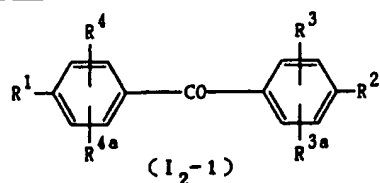


(II₁)



またはその塩

製造法 2

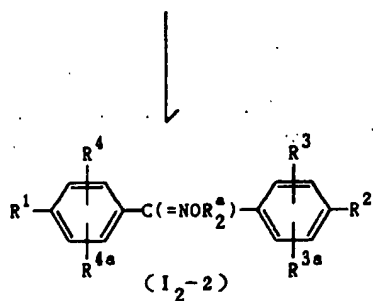


またはその塩

+

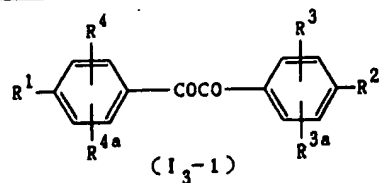
(II₂)

またはその塩



またはその塩

製造法 3

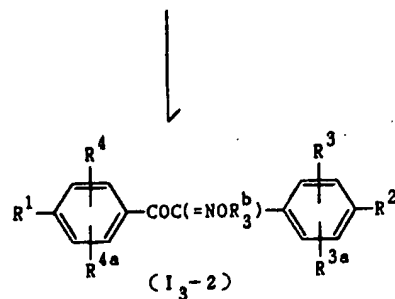


またはその塩

+

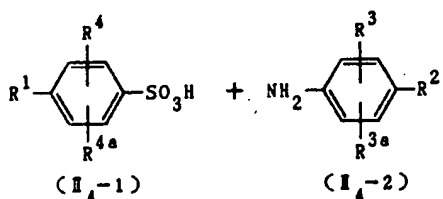
(II₃)

またはその塩

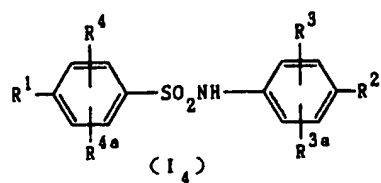


またはその塩

製造法 4

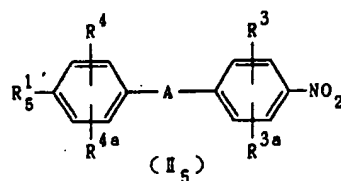
またはその反応性誘
導体、またはその塩

またはその塩



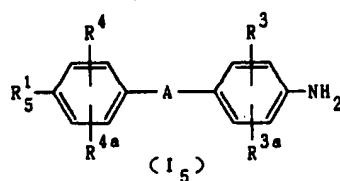
またはその塩

製造法 5



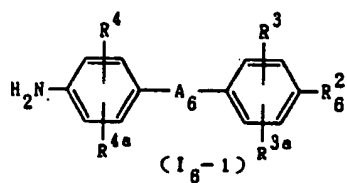
またはその塩

還元



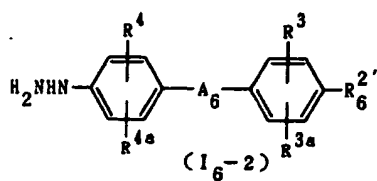
またはその塩

製造法 6



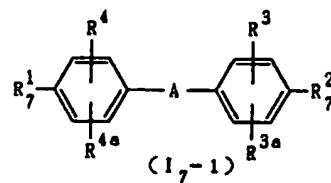
またはその塩

↓
 アミノ基の
 ヒドラジノ
 基への変換



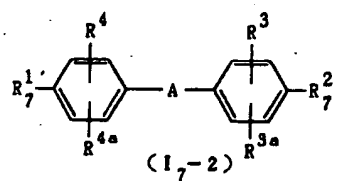
またはその塩

製造法 7



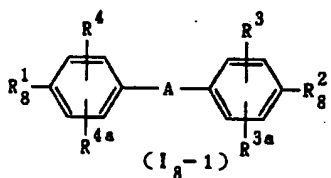
またはその塩

↓
 アミノ保護
 基の脱離



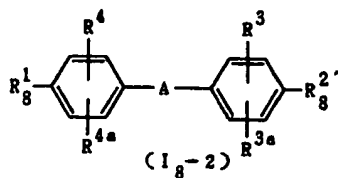
またはその塩

製造法 8



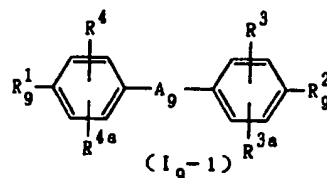
またはその反応性誘導体
 またはその塩

↓
 アミノ基または
 ヒドラジノ基の
 保護



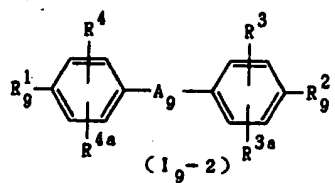
またはその塩

製造法 9



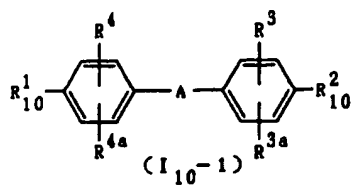
またはその塩

↓
 アミノ基の
 スルホン化



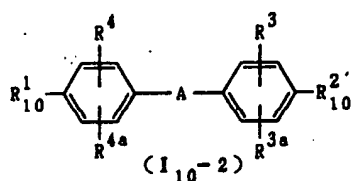
またはその塩

製造法10



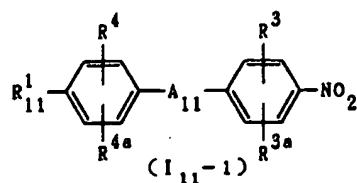
またはその塩

塩基



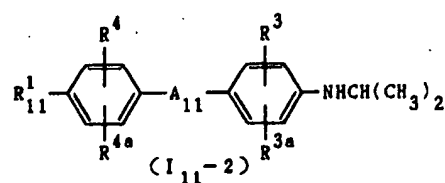
またはその塩

製造法11



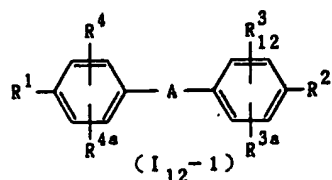
またはその塩

アセトン中での還元



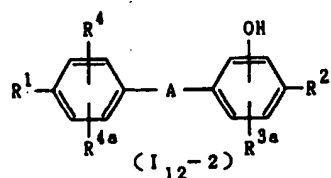
またはその塩

製造法12



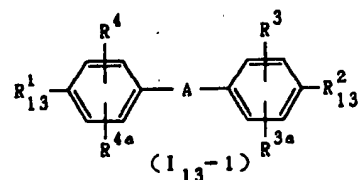
またはその塩

ヒドロキシ保護基
の脱離



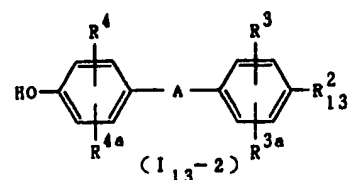
またはその塩

製造法13



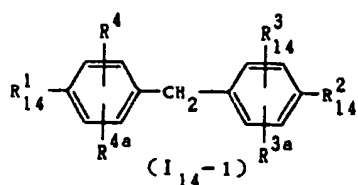
またはその塩

ヒドロキシ保護基
の脱離



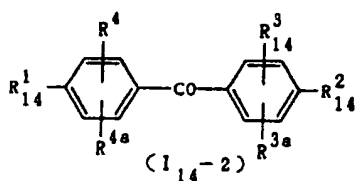
またはその塩

製造法14



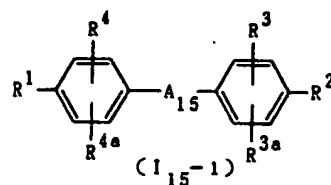
またはその塩

酸化



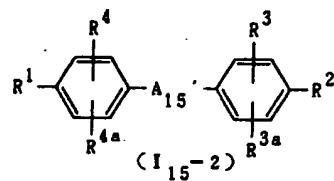
またはその塩

製造法15



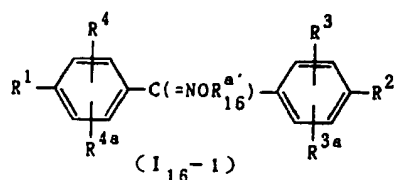
またはその塩

還元



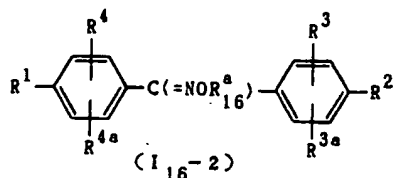
またはその塩

製造法16



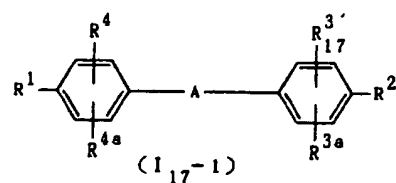
またはその塩

R^a₁₆ のカルボキシ保護
基の脱離



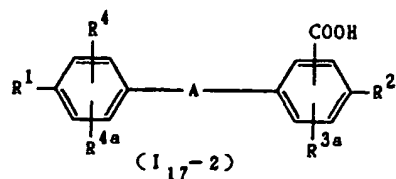
またはその塩

製造法17



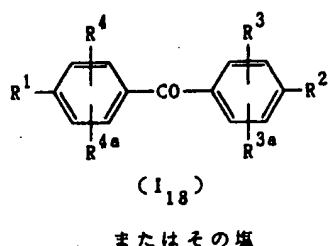
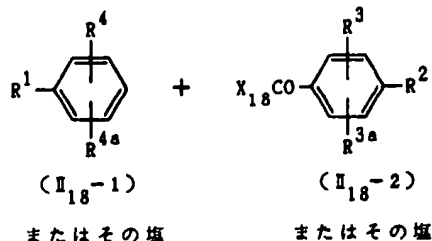
またはその塩

R^{3'}₁₇ のカルボキシ保護
基の脱離

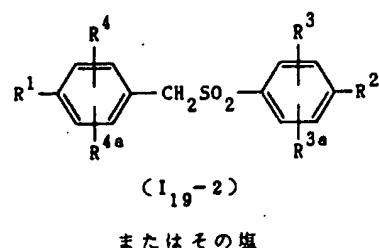
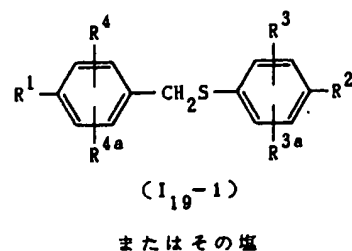


またはその塩

製造法18



製造法19



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} および A はそれぞれ前と同じ意味であり、

R_1^a は低級アルキル基または低級アルケニル基、
 X_1 は酸残基、

R_2^a は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基
 または保護されたカルボキシ(低級)アルキル
 基、

R_3^b は水素または低級アルキル基、

R_5^1 はハロゲン、保護されたアミノ基、ヒドラジ
 ノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミ
 ノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級
 アルカンスルホニルアミノ基、ハロ(低級)アル
 カンスルホニルアミノ基、アミノ基、低級アルキ
 ルアミノ基、アミノフェノキシ基、保護されたヒ
 ドロキシ基またはヒドロキシ基、

$\text{R}_5^{1'}$ はニトロ基、ハロゲン、保護されたアミノ
 基、ヒドラジノ基、保護されたアミノベンゼンス
 ルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルア
 ミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ハロ

(低級)アルカンスルホニルアミノ基、アミノ
 基、低級アルキルアミノ基、アミノフェノキシ
 基、保護されたヒドロキシ基またはヒドロキシ
 基、

R_6^2 はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、
 低級アルキルアミノ基、保護されたアミノ基、保
 護されたヒドラジノ基、ヒドラジノ基、低級アル
 カンスルホニルアミノ基またはアミノ基、

$\text{R}_6^{2'}$ はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ
 基、低級アルキルアミノ基、保護されたアミノ
 基、保護されたヒドラジノ基、ヒドラジノ基また
 は低級アルカンスルホニルアミノ基、

A_6 は $-\text{C}(=\text{NOR}^a)-$ [式中、 R^a は水素、低級ア
 ルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ(低
 級)アルキル基、または保護されたカルボキシ
 (低級)アルキル基を意味する]、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、
 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^c)-$ (式中、 R^c
 は水素または低級アルキル基を意味する)、

R_7^1 は保護されたアミノ基または保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、

$R_7^{1'}$ はアミノ基またはアミノベンゼンスルホニルアミノ基、

R_7^2 はハロゲン、ジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、保護されたアミノ基、保護されたヒドラジノ基、ヒドラジノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基またはアミノ基、

$R_7^{2'}$ はハロゲン、ジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、保護されたアミノ基、保護されたヒドラジノ基、ヒドラジノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、またはアミノ基、

R_8^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、保護されたヒドロキシ基またはヒドロキシ基、

R_8^2 はヒドラジノ基またはアミノ基、

ノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノ基、アミノフェノキシ基、保護されたヒドロキシ基またはヒドロキシ基、

R_{10}^2 はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、

$R_{10}^{2'}$ はアルカンスルホニルアミノ基、

R_{11}^1 はハロゲン、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基またはアミノ基、アミノフェノキシ基、保護されたヒドロキシ基またはヒドロキシ基、

A_{11} は $-C(=NOR^a)-$ (式中、 R^a は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味する)、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH(OH)-$ 、 $-COC(=NOR^b)-$ (式中、 R^b は水素または低級アルキル基を意味

$R_8^{2'}$ は保護されたヒドラジノ基または保護されたアミノ基、

R_9^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、保護されたヒドロキシ基またはヒドロキシ基、

R_9^2 はアミノ基、

$R_9^{2'}$ はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、または低級アルカンスルホニルアミノ基、

A_9 は $-C(=NOR^a)-$ (式中、 R^a は水素、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味する)、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-COC(=NOR^b)-$ (式中、 R^b は水素または低級アルキル基を意味する)、 $-CONH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2N(R^c)-$ (式中、 R^c は水素または低級アルキル基を意味する)、

R_{10}^1 はハロゲン、保護されたアミノ基、ヒドラジ

する)、 $-CONH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2N(R^c)-$ (式中、 R^c は水素または低級アルキル基を意味する)、

R_{12}^3 は保護されたヒドロキシ基、

R_{13}^1 は保護されたヒドロキシ基、

$R_{13}^{2'}$ はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドラジノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基またはアミノ基、

R_{14}^1 はハロゲン、保護されたアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基または保護されたヒドロキシ基、

R_{14}^2 はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、保護されたアミノ基または保護されたヒドラジノ基、

R_{14}^3 は水素、ハロゲン、低級アルカンスルホニルアミノ基または保護されたヒドロキシ基、

A_{15} は $-CO-$ または $-COCO-$ 、

A_{15}^1 は $-CH(OH)-$ または $-COCH(OH)-$ 、

A_{16}^a は保護されたカルボキシ(低級)アルキル基、

A_{16}^a はカルボキシ(低級)アルキル基、

R_{17}^3 は保護されたカルボキシ基、

X_{18} はハロゲンを意味する]。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし8個を意味するものとする。

好適な「ハロゲン」および「ハロ(低級)アルカンスルホニルアミノ基」の好適な「ハロゲン」部分としては、フッ素、塩素、臭素およびイソ素が挙げられる。

好適な「保護されたアミノ」基および「保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ」基および「保護された低級アルキルアミノ」基の好適な「保護されたアミノ」部分としては、例えば、下記アシル基、例えばベンジル、ベンズヒドリル、トリテル等のモノー(またはジーまたはトリー)

フェニル(低級)アルキル基のようなアル(低級)アルキル基等の常用のアミノ保護基によって保護されたアミノ基が挙げられる。

好適なアシル基としては脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基によって置換された脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル等の低級アルケノイル基、カルバモイル基等のような飽和または不飽和、非環式または環式アシル基が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル等のアロイル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルヘキサノイル等のフェニル(低級)アルカノイル基のようなアル(低級)アルカノイル基、例えばベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等のフェニル(低級)アルコキシカルボニル基のようなアル(低級)アルコキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のフェノキシ(低級)アルカノイル基等が挙げられる。

これらのアシル基はさらに、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、例えば塩素、臭素、イソ素、フッ素のようなハロゲン、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチロキシ、ヘキシルオキシ等の低級アルコキシ基等のような適当な置換基1個以上で置換されていてもよい。

「低級アルカンスルホニルアミノ」基、「ジ(低級)アルカンスルホニル」アミノ」基および

「ハロ(低級)アルカンスルホニルアミノ」基の好適な「低級アルカン」部分としては、メタン、エタン、プロパン、ブタン等が挙げられる。

「保護されたヒドラジノ」基の好適な保護基としては、アミノ保護基について前に例示したようなものである常用のヒドラジノ保護基が挙げられる。

好適な「保護されたヒドロキシ」基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の低級アルコキシ基等が挙げられる。

好適な「保護されたカルボキシ」基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジロキシカルボニル、4-ニトロベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル、ベンズヒドリロキシカルボニル、トリテルオキシカルボニル等のニトロ基を有していてもよいモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)

アルコシカルボニル基等のようなエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

好適な「低級アルキル」基および「低級アルキルアミノ」基の好適な「低級アルキル」部分としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の基が挙げられる。

好適な「低級アルケニル」基としてはビニル、アリル等の基が挙げられる。

好適な「酸残基」としては、フッ素、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン、例えばベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ等のアレーンスルホニルオキシ基、例えばメシルオキシ、エタンスルホニルオキシ等の低級アルカンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

化合物(I)の好適な医薬として許容される塩類としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸付加塩；例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の

たは炭酸塩等のような塩基の存在下に行われる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。化合物(I₁)が液体である場合にはそれを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却下ないし加温下または加熱下に反応を行うことができる。

製造法2

化合物(I₂-2)またはその塩は、化合物(I₂-1)またはその塩をヒドロキシルアミン誘導体(II₂)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(I₂-1)および(I₂-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩；例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

この発明の目的化合物製造法を以下詳細に説明する。

製造法1

化合物(I₁-2)またはその塩は、化合物(I₁-1)またはその塩を化合物(II₁)と反応させることにより製造することができる。

化合物(I₁-1)および(I₁-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

X₁の好適な酸残基としては塩素、沃素等が挙げられる。

反応は通常、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のそれらの金属の水素化物、水酸化物ま

ヒドロキシルアミン誘導体(II₂)の好適な塩としては、例えば塩酸塩等のハロゲン化水素酸塩が挙げられる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。化合物(II₂)が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却下ないし加温下または加熱下に反応を行うことができる。

製造法3

化合物(I₃-2)またはその塩は、化合物(I₃-1)またはその塩を化合物(II₃)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(I₃-1)および(I₃-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

化合物(II₃)の好適な塩としては、例えば塩酸塩等のハロゲン化水素酸塩が挙げられる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。化合物(II₃)が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却下ないし加温下または加熱下に反応を行うことができる。

製造法 4

化合物(I₄)またはその塩は、化合物(II₄-1)またはその反応性誘導体、またはその塩を、化合物(II₄-2)またはその塩と反応させることにより製

造することができる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテルのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。上記無機塩基または有機塩基が液体である場合にはそれを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常は加温下または加熱下に反応が行われる。

製造法 5

化合物(I₅)またはその塩は、化合物(II₅)またはその塩を還元することにより製造することができる。

化合物(I₅)および(II₅)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

造することができる。

化合物(I₄)および(II₄-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

化合物(II₄-1)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものおよび無機塩基との塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等のような塩基との塩が挙げられる。

化合物(II₄-1)の好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物等が挙げられる。好適な例としては酸塩化物、酸臭化物等のような酸ハロゲン化物が挙げられる。

反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、例えばN,N-ジメチルアニリン等のジ(低級)アルキルアニリン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無

還元は常法、すなわち化学的還元または接触還元によって行うことができる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属と塩化アンモニウムまたは例えばアンモニア、水酸化ナトリウム等の塩基との組合わせ、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または塩化第二クロム、塩化第一スズ、酢酸第二クロム等の金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせ、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属、例えば水素化シアノホウ素ナトリウム等の水素化シアノホウ素アルカリ金属または例えば水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウムアルカリ金属等である。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム-炭

素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

この製造法の還元は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒、または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。上記還元剤が液体である場合にはそれを溶媒として使用することもできる。

反応は冷却下ないし加温下または加熱下に行われる。

$R\frac{1}{5}$ がニトロ基である場合には、ニトロ基もアミノ基に還元される。

化合物(I₆-1)および(I₆-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものが挙げられる。

製造法7

化合物(I₇-2)またはその塩は、化合物(I₇-1)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₇-1)および(I₇-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解は塩基またはルイス酸を含めて酸の存在下に行うのが好ましい。

好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えば水酸化ナトリウム等のその金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えば酢酸ナトリウム等のアルカリ金属アルカン酸塩等が挙げられる。好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロ

製造法8

この反応はまず、化合物(I₆-1)またはその塩を例えば亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸アルカリ金属と反応させることにより行うことができる。この反応は酸性条件、例えば、塩酸、酢酸等のような有機酸または無機酸の存在下に行うのが好ましい。この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒、または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒、またはそれらの混合物中、冷却下ないし加温下に行われる。次いで得られた化合物(I₆-1)のジアゾ化合物を還元して化合物(I₆-2)を得る。この還元反応は製造法5と同様にして行われる。

この製造法において、原料化合物(I₆-1)がR₆²にアミノ基を有する場合には、この基もヒドラジノ基に変化する。

ロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなルイス酸を用いる脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが望ましい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、それらの混合物のような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応は冷却下ないし加温下または加熱下に行うことができる。

脱離反応に適用され得る還元法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化第二クロム、酢酸第二クロム等の金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、

p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせである。

接触還元を使用される好適な触媒については製造法5で例示したようなものを参照すればよい。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに化学的還元を使用される上記酸が液体である場合には、それらの溶媒として使用することができる。さらにまた、接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒およびジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のようなその他の常用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、冷却下ないし加温下または加熱下に反応を行うことができる。

この製造法において、原料化合物(I₇-1)またはその塩がR₇²に保護されたアミノ基を有する場合には、この基もアミノ基に変化する。

置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の低級アルカンスルホン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、例えばピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル((CH₃)₂N⁺=CH-)エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリ

製造法8

化合物(I₈-2)またはその塩は、化合物(I₈-1)またはアミノ基またはヒドラジノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を前記アミノ基またはヒドラジノ基の保護反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₈-1)および(I₈-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法で使用される好適なアミノ基保護剤またはヒドラジノ基保護剤としては、式：R₈⁴-OH（式中、R₈⁴はアミノ保護基またはヒドラジノ保護基を意味する）で示される常用のものまたはその反応性誘導体またはその塩が挙げられる。

化合物R₈⁴-OHの好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。その好適な例としては酸塩化物、酸臭化物；酸アジ化物；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の

ジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-8-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物R₈⁴-OHの種類に従ってそれらの中から任意に選択することができる。

反応は通常、水、メタノール、エタノール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

化合物 R_9^4-OH を遊離酸の形またはその塩の形で反応に使用する場合には、 N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド； N -シクロヘキシル- N' -モルホリノエチルカルボジイミド； N -シクロヘキシル- N' -(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド； N, N' -ジエチルカルボジイミド； N, N' -ジイソプロピルカルボジイミド； N -エチル- N' -(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド； N, N -カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン- N -シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン- N -シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)；三塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m -スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩

げられる。

この製造法で使用される好適な低級アルカンスルホン化剤としては、式： R_9^5-OH (式中、 R_9^5 は低級アルカンスルホニル基を意味する)で示される常用のものまたはその反応性誘導体またはその塩が挙げられる。

化合物 R_9^5-OH の好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物等が挙げられる。好適な例としては酸塩化物、酸臭化物；酸アジ化物；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の低級アルカンスルホン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、アルキル炭酸、例えばピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸またはトリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物 R_9^5-OH の

；1-(p -クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1 H -ベンゾトリアゾール； N, N -ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤ-試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

反応はまた、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、 N -(低級)アルキルモルホリン、 N, N -ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

製造法9

化合物(I_9-2)またはその塩は、化合物(I_9-1)またはその塩をアミノ基のスルホン化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I_9-1)および(I_9-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙

種類に従ってそれらの中から任意に選択することができる。

反応は通常、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、 N, N -ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、 N -(低級)アルキルモルホリン、 N, N -ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法10

化合物($I_{10}-2$)またはその塩は、化合物($I_{10}-1$)

1) またはその塩を塩基を使用する加水分解に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₀-1)および(I₁₀-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

好適な塩基としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えば水酸化ナトリウム等のその金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えば酢酸ナトリウム等のアルカリ金属アルカン酸塩等が挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、それらの混合物のような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。液状の塩基も溶媒として使用することができる。

反応は冷却下ないし加温下または加熱下に行うことができる。

な反応に悪影響を及ぼさないアセトンを含む常用の溶媒中で行われる。さらに、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合には、それらも溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法12

化合物(I₁₂-2)またはその塩は、化合物(I₁₂-1)またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₂-1)および(I₁₂-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法に使用される好適な試薬としては、塩酸、臭化水素酸、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、ピリジン・塩酸塩、沃化トリメチルシリル等が挙げられる。

加水分解は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第三級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムア

製造法11

化合物(I₁₁-2)またはその塩は、化合物(I₁₁-1)またはその塩をアセトンの存在下における還元に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₁-1)および(I₁₁-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法に適用され得る還元法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化第二クロム、酢酸第二クロム等の金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせである。

接触還元を使用される好適な触媒については製造法5で例示したようなものを参照すればよい。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物のよう

ミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジクロロメタンまたはそれらの混合物のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中で行われるが、さらに上記酸も液体であれば溶媒として使用することができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法13

化合物(I₁₃-2)またはその塩は、化合物(I₁₃-1)またはその塩をR¹₁₃のヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₃-1)および(I₁₃-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法12の記載と同様にして行われる。

製造法14

化合物(I₁₄-2)またはその塩は、化合物(I₁₄-1)またはその塩を酸化することにより製造するこ

とができる。

化合物(I₁₄-1)および(I₁₄-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法に使用される好適な酸化剤は、三酸化クロムと例えば硫酸、酢酸等の酸との組合わせ、二クロム酸カリウムと硫酸との組合わせ、クロム酸第三級ブチル、二酸化マンガ、二酸化セレン等である。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒、または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。上記酸が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応は冷却下ないし加温下または加熱下に行うことができる。

その金属の水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えば酢酸ナトリウム等のアルカン酸アルカリ金属等が挙げられる。

この製造法の還元は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒、または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

反応は冷却下ないし加温下または加熱下に行うことができる。

製造法16

化合物(I₁₆-2)またはその塩は、化合物(I₁₆-1)またはその塩をR^a₁₆のカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₆-1)および(I₁₆-2)の好適な塩としては、目的化合物(I)について例示したようなものと同じものが挙げられる。

この脱離反応の好適な方法としては、加水分

製造法15

化合物(I₁₅-2)またはその塩は、化合物(I₁₅-1)またはその塩を還元することにより製造することができる。

化合物(I₁₅-1)および(I₁₅-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

使用される好適な還元剤は例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属、例えば水素化シアノホウ素ナトリウム等の水素化シアノホウ素アルカリ金属、例えばナトリウムハイドロサルファイト、カリウムハイドロサルファイト等のアルカリ金属ハイドロサルファイトまたは例えば水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウムアルカリ金属等である。

この製造法は塩基の存在下に行うのが望ましい。

好適な塩基としては例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えば水酸化ナトリウム等

解、還元等のような常法が挙げられる。

(i) 加水分解

加水分解は酸の存在下に行うのが望ましい。

好適な酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、酸性イオン交換樹脂等が挙げられる。

トリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸のような有機酸をこの反応に使用する場合には、例えばアニソール等の陽イオン捕捉剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

さらに上記酸の代りに、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素・エーテル付加化合物、五塩化アンチモン、塩化第二鉄、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛等のようなルイス酸もこの反応に使用することができ、ルイス酸を使用する場合には、例えばアニソールのような陽イオン捕捉剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

加水分解は通常、水、メタノール、エタノー

ル、プロパノール、第三級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジクロロメタンのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、さらに上記酸が液体であればそれらを溶媒として使用することもできる。

加水分解の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし若干温度を上げる程度の温度で反応が行われる。

(i) 還元

還元は化学的還元および接触還元を含む常法で行われる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化第二クロム、酢酸第二クロム等の金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合わせである。

接触還元を使用される好適な触媒は例えば白金

板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

さらに、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することができる。またさらに、接触還元を使用する好適な溶媒としては、上記溶媒およびジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のよう

なその他の常用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。

この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

製造法17

化合物(I₁₇-2)またはその塩は、化合物(I₁₇-1)またはその塩をR₁₇^{3'}のカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₇-1)および(I₁₇-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法16と同様にして行うことができる。

製造法18

化合物(I₁₈)は化合物(II₁₈-1)またはその塩を化合物(II₁₈-2)またはその塩と、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸触媒の存在下に、いわゆるフリーデル・クラフト反応に従って反応させることにより製造することができる。

この製造法に使用される好適な溶媒はニトロベ

ンゼン等である。

製造法19

化合物(I₁₉-2)またはその塩は、化合物(I₁₉-1)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(I₁₉-1)および(I₁₉-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法の酸化は-S-基を-SO₂-基に酸化し得る常用の酸化剤により常法で行われる。

そのような酸化剤の好適な例は例えば過硝酸、ペルオキシ硫酸等またはそれらのナトリウム塩またはカリウム塩等の無機過酸またはその塩、例えば過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、過ギ酸、過酢酸、クロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸等またはそれらのナトリウム塩またはカリウム塩等の有機過酸またはその塩、オゾン、過酸化水素、尿素-過酸化水素等である。

この反応は周期表中のVb群またはVb群の金属よりなる化合物、例えば、タングステン酸、モリ

ブテン酸、バナジン酸等または例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属またはアンモニウム等とのそれらの塩、または五酸化バナジウムの存在下に行うのが望ましい。

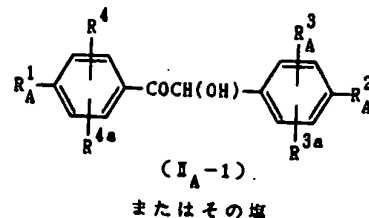
この酸化は通常、水、酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中で行われるが、この反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度には特別の制限はないが、通常は常温または冷却下にこの反応が行われる。

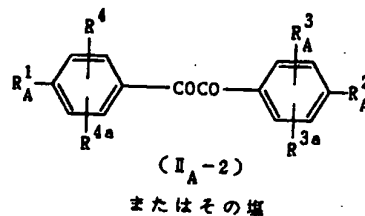
上記製造法に使用される原料化合物のあるものは新規であり、そのような新規原料化合物は下記製造法によって製造することができる。

(以下余白)

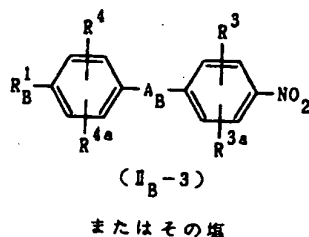
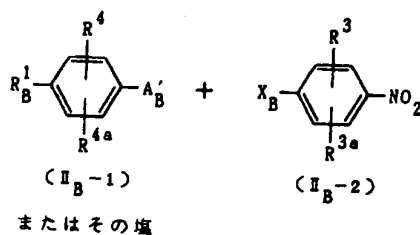
製造法 A



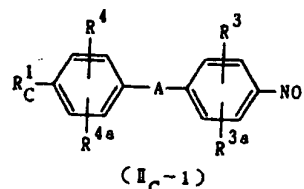
ビリジン中
CuSO₄



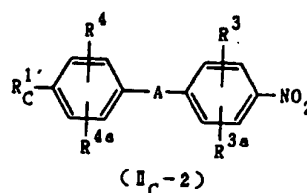
製造法 B



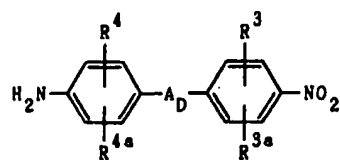
製造法 C



塩基

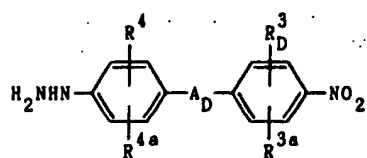


製造法 D



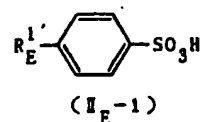
またはその塩

↓
アミノ基のヒドラ
ジノ基への変換



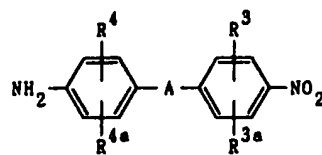
またはその塩

製造法 E



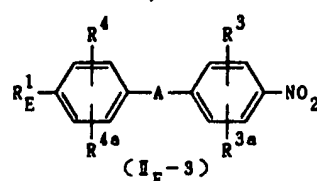
またはその反応性誘導体
またはその塩

+



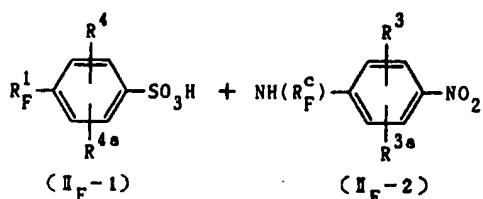
またはその塩

↓



またはその塩

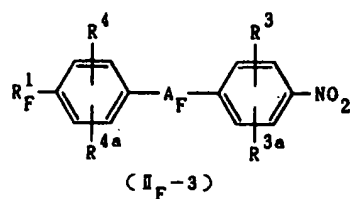
製造法 F



またはその反応性
誘導体またはその
塩

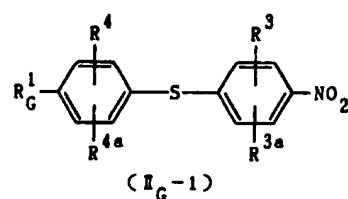
またはその反応性
誘導体またはその
塩

↓



またはその塩

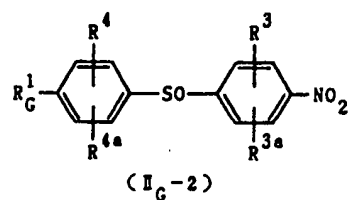
製造法 G



またはその塩

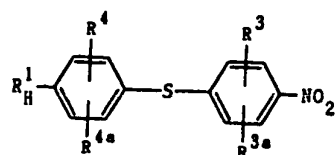
酸化

↓



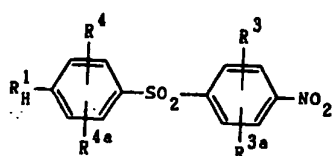
またはその塩

製造法 H

(II_H-1)

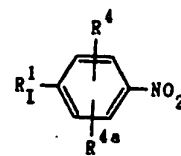
またはその塩

酸化

(II_H-2)

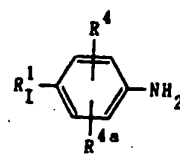
またはその塩

製造法 I

(II_I-1)

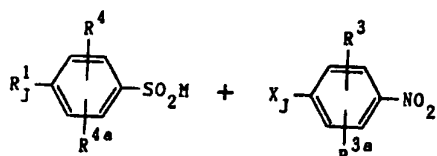
またはその塩

還元

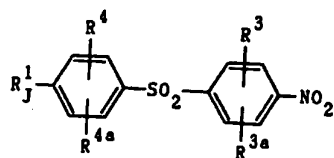
(II_I-2)

またはその塩

製造法 J

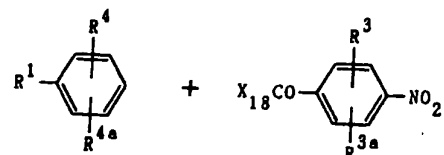
(II_J-1)

またはその塩

(II_J-2)(II_J-3)

またはその塩

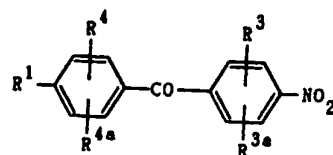
製造法 K

(II_K-1)

またはその塩

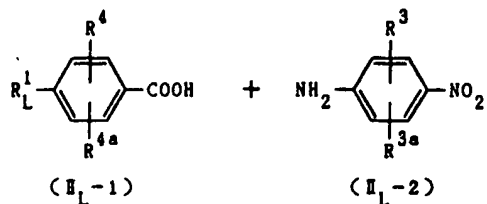
(II_K-2)

またはその塩

(II_K-3)

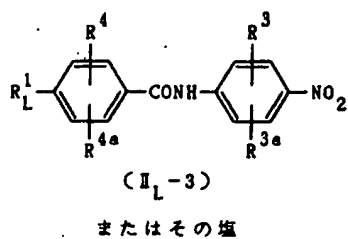
またはその塩

製造法 L

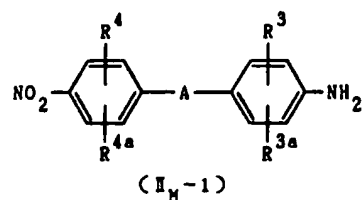


またはその反応性
誘導体またはその塩

またはその反応性
誘導体またはその塩

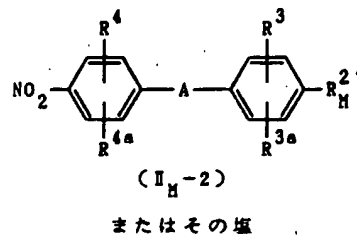


製造法 M

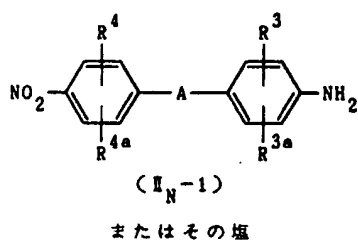


またはその反応性誘導体
またはその塩

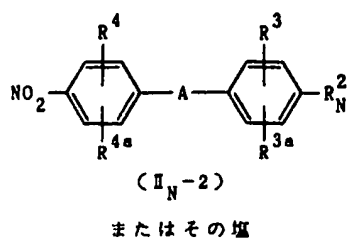
↓
アミノ基の保護



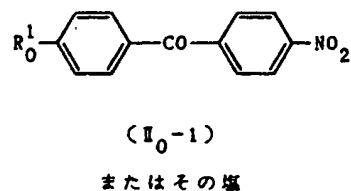
製造法 N



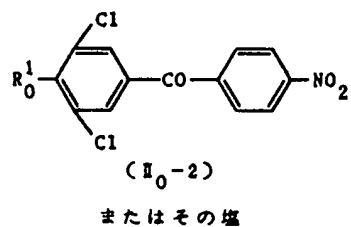
↓
アミノ基の
スルホン化



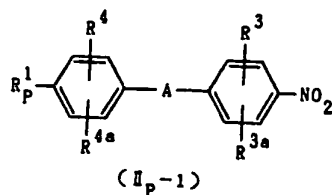
製造法 O



↓
N-クロロスクシン
イミド

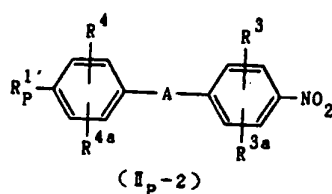


製造法 P



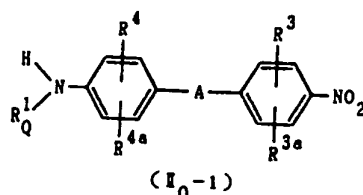
またはその塩

↓
アミノ保護基または
低級アルキルアミノ
保護基の脱離



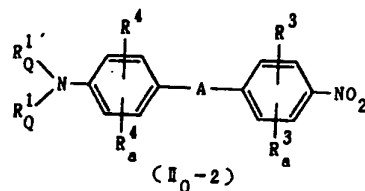
またはその塩

製造法 Q



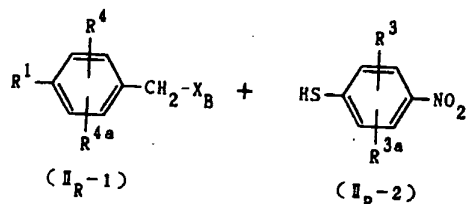
またはその塩

↓
アルキル化



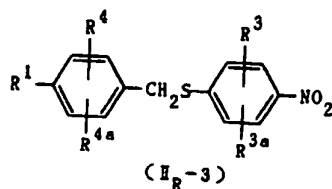
またはその塩

製造法 R



またはその塩

またはその塩



またはその塩

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 X_{18} およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、
 R_A^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、
 R_A^2 はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたヒドラジノ基または低級アルカンスルホニルアミノ基、
 R_A^3 は水素、ハロゲン、低級アルカンスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、
 R_B^1 はハロゲン、ニトロ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ

基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

X_B はハロゲン、

A'_B はヒドロキシ基またはメルカプト基、

A_B は $-O-$ または $-S-$ 、

R_C^1 はジ(低級アルカンスルホニル)アミノ基、

$R_C^{1'}$ はアルカンスルホニルアミノ基、

A_D は $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(CH_3)-$ 、 $-SO_2NH-$ または $-C(=NOR^a)-$ (式中、 R^a は水素、低級アルキル基または低級アルケニル基を意味する)、

R_D^3 は水素、ハロゲン、低級アルカンスルホニルアミノ基または保護されたヒドロキシ基、

$R_E^{1'}$ は保護されたアミノ基、

R_E^1 は保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、

R_F^C は水素または低級アルキル基、

R_F^1 は保護されたアミノ基、

R_J^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

M はアルカリ金属、

X_J はハロゲン、

R_L^1 はハロゲン、ニトロ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

$R_H^{2'}$ は保護されたアミノ基、

R_N^2 はハロ(低級)アルカンスルホニルアミノ基、

R_O^1 はアミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護

A_F は $-SO_2N(CR_F^C)-$ (式中、 R_F^C は水素または低級アルキル基を意味する)、

R_G^1 はハロゲン、ニトロ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

R_H^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

R_I^1 はハロゲン、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドラジノ基、アミノベンゼンスルホニルアミノ基、保護されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、アミノフェノキシ基、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、

されたアミノベンゼンスルホニルアミノ基または低級アルカンスルホニルアミノ基、

R_P^1 は保護されたアミノ基または保護された低級アルキルアミノ基、

$R_P^{1'}$ はアミノ基または低級アルキルアミノ基、

R_Q^1 はアシル基、

$R_Q^{1'}$ は低級アルキル基を意味する]。

原料化合物の製造法を以下に詳細に説明する。

製造法 A

化合物(Ⅱ_A-2)またはその塩は、化合物(Ⅱ_A-1)またはその塩を硫酸銅とピリジン中で反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_A-1)および(Ⅱ_A-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常は加温下または加熱下に反応が行われる。

製造法 B

化合物(Ⅱ_B-3)またはその塩は、化合物(Ⅱ_B-1)

またはその塩を化合物(Ⅱ_B-2)と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_B-1)および(Ⅱ_B-3)の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について例示したようなものが挙げられる。

好適なX_Bとしては塩素、臭素等が挙げられる。

この反応は通常、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等のそれらの金属の水素化物、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のそれらの金属の水酸化物または炭酸塩、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン等のような塩基の存在下に行われる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、テトラヒ

化合物(Ⅱ_D-1)および(Ⅱ_D-2)の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法8と同様にして行うことができる。

製造法E

化合物(Ⅱ_E-3)またはその塩は、化合物(Ⅱ_E-1)またはその反応性誘導体またはその塩を、化合物(Ⅱ_E-2)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_E-2)および(Ⅱ_E-3)の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について例示したようなものが挙げられる。

化合物(Ⅱ_E-1)の好適な塩としては、製造法4の化合物(Ⅱ_A-1)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法4と同様にして行うことができる。

ドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテルのような常用の溶媒中で行われるが反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。上記低級アルキル化剤が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却下ないし加温下または加熱下に反応を行うことができる。

製造法C

化合物(Ⅱ_C-2)は化合物(Ⅱ_C-1)を塩基と反応させることにより製造することができる。

この製造法は製造法10と同様にして行うことができる。

製造法D

化合物(Ⅱ_D-2)またはその塩は、まず化合物(Ⅱ_D-1)をアルカリ金属亜硝酸塩と反応させ、次いで得られる化合物(Ⅱ_D-1)のジアゾ化合物を還元することにより製造することができる。

製造法F

化合物(Ⅱ_F-3)またはその塩は、化合物(Ⅱ_F-1)またはその反応性誘導体またはその塩を、化合物(Ⅱ_F-2)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_F-2)および(Ⅱ_F-3)の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について例示したようなものが挙げられる。

化合物(Ⅱ_F-1)の好適な塩としては、製造法4の化合物(Ⅱ_A-1)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法4と同様にして行うことができる。

製造法G

化合物(Ⅱ_G-2)またはその塩は、化合物(Ⅱ_G-1)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_G-1)および(Ⅱ_G-2)の好適な塩としては、化合物(Ⅰ)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法の酸化は-S-基を-SO-基に酸化し得る常用の酸化剤により常法で行われる。

そのような酸化剤の好適な例は例えば過次素酸、ペルオキソ硫酸等またはそれらのナトリウム塩またはカリウム塩等の無機過酸またはその塩、例えば過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、過ギ酸、過酢酸、クロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸等またはそれらのナトリウム塩またはカリウム塩等の有機過酸またはその塩、オゾン、過酸化水素、尿素-過酸化水素等である。

この反応は周期表中のVb群またはVb群の金属よりなる化合物、例えば、タングステン酸、モリブデン酸、バナジン酸等または例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土金属またはアンモニウム等とのそれらの塩、または五酸化バナジウムの存在下に行うのが望ましい。

この酸化は通常、水、酢酸、酢酸エテル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド

化合物(II_L-1)および(II_L-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法5と同様にして行うことができる。

製造法J

化合物(II_J-3)またはその塩は、化合物(II_J-1)またはその塩を化合物(II_J-2)と反応させることにより製造することができる。

化合物(II_J-1)のMの好適なアルカリ金属としてはカリウム、ナトリウム等が挙げられる。

化合物(II_J-1)および(II_J-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は化合物(II_J-1)と化合物(II_J-2)とを溶媒中で加熱することにより行うことができる。

好適な溶媒としてはエチレングリコール、2-(2-メトキシエトキシ)エタノール等が挙げられる。

のような溶媒中で行われるが、この反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度に特別な制限はないが、通常は常温または冷却下にこの反応が行われる。

製造法H

化合物(II_H-2)またはその塩は、化合物(II_H-1)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(II_H-1)および(II_H-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法の酸化は-S-基を-SO₂-基に酸化し得る常用の酸化剤により常法で行われる。

そのような酸化剤の好適な例は製造法Gに記載したものと同一ものである。

製造法I

化合物(II_I-2)またはその塩は、化合物(II_I-1)またはその塩を還元付すことにより製造することができる。

製造法K

化合物(II_K-3)またはその塩は、化合物(II_K-1)またはその塩を化合物(II_K-2)またはその塩と、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸触媒の存在下に、いわゆるフリーデル・クラフト反応に従って反応させることにより製造することができる。

この製造法に使用される好適な溶媒はニトロベンゼン等である。

製造法L

化合物(II_L-3)およびその塩は、化合物(II_L-1)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(II_L-2)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(II_L-1)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては酸塩化物；酸アジ化物；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、

ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾールまたは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2\dot{N}=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カル

メチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物(II_L-2)と三塩化磷またはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

化合物(II_L-2)およびその反応性誘導体の好適な塩については、目的化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

この反応において化合物(II_L-1)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘ

キシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリジン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物(II_L-1)の種類に従ってそれらの中から任意に選択することができる。

化合物(II_L-1)およびその反応性誘導体の好適な塩については、目的化合物(I)について例示したものを参照すればよい。

化合物(II_L-2)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(II_L-2)とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物(II_L-2)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリ

キシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミド；N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N,N'-カルボニルビス-N-(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)；三塩化リン；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)

-8-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N、N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン、塩化メタンスルホニル等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

反応はまたアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N、N-ジ（低級）アルキルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

（以下余白）

製造法 O

化合物(II_O-2)またはその塩は、化合物(II_O-1)またはその塩をN-クロロスクシンイミドと反応させることにより製造することができる。

化合物(II_O-1)および(II_O-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

製造法 P

化合物(II_P-2)またはその塩は、化合物(II_P-1)またはその塩をR¹_Pのアミノ保護基または、低級アルキルアミノ保護基の脱離に付すことにより製造することができる。

化合物(II_P-1)および(II_P-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。この製造法は製造法7と同様にして行うことができる。

製造法 Q

化合物(II_Q-2)またはその塩は、化合物(II_Q-1)またはその塩をアルキル化反応に付すことにより製造することができる。

製造法 M

化合物(II_M-2)またはその塩は、化合物(II_M-1)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩をそのアミノ基の保護反応に付すことにより製造することができる。

化合物(II_M-1)および(II_M-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法8と同様にして行うことができる。

製造法 N

化合物(II_N-2)またはその塩は、化合物(II_N-1)またはその塩をアミノ基のスルホン化に付すことにより製造することができる。

化合物(II_N-1)および(II_N-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法はハロ（低級）アルカンスルホン化剤を使用し、製造法9と同様にして行うことができる。

化合物(II_Q-1)および(II_Q-2)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

このアルキル化反応に使用されるアルキル化剤としては、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジ（低級）アルキル、例えばジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾ（低級）アルカン、例えば沃化メチル、沃化エチル等の低級アルキルハロゲン化物、例えばp-トルエンスルホン酸メチル等のスルホン酸低級アルキル等が挙げられる。

硫酸ジ（低級）アルキル、低級アルキルハロゲン化物またはスルホン酸低級アルキルを使用する反応は、水、アセトン、エタノール、エーテル、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、その他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

この反応は製造法1で述べた無機塩基または有機塩基のような塩基の存在下に行うのが望ましい。

い。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし溶媒の沸点付近までの加熱下に反応が行われる。

ジアゾアルカンを使用する反応は通常、エーテル、テトラヒドロフランのような溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

製造法 R

化合物(Ⅱ_R-3)またはその塩は、化合物(Ⅱ_R-1)またはその塩を化合物(Ⅱ_R-2)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(Ⅱ_R-1)ないし(Ⅱ_R-3)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したようなものが挙げられる。

この製造法は製造法 B と同様にして行うことができる。

目的化合物および医薬として許容されるその塩類は新規であり、薬理作用を発揮して例えば変形性関節症、腰痛症、肩甲上腕関節周囲炎、月経

痛、無熱性中耳炎、前立腺痛、結節性紅斑、疱疹、偽性痛風、痛風様発作等の疼痛または炎症性疾患、自己免疫疾患、例えばリウマチ性関節炎等のリウマチ、腎炎、例えば特発性血小板減少性紫斑病、続発性血小板減少性紫斑病等の血小板減少症等の治療および予防に使用される。

目的化合物(I)の有用性を示すために、目的化合物(I)の鎮痛作用、抗炎症作用、抗リウマチ作用、抗腎炎作用、および血小板数増加作用を以下説明する。

鎮痛作用

試験 1 マウスにおける酢酸ライジング

方法

ddy系雄性マウスを1群当り10匹使用した。0.6%酢酸を腹腔内注射してマウスにライジングを生ぜしめた。動物を酢酸注射後3分から13分まで観察し、ライジングの総数を記録した。薬物を酢酸注射1時間前に経口投与した。投与動物のライジング回数を対照動物と比較した。

射3時間後との右後足の体積差を浮腫の指標として用いた。

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1	100	50
5	100	27.1
6	100	50.0
7	100	40.5
8	100	59.1
9	100	72.7
11	100	57.1
12	100	52.2
13	100	48.0
21	100	28.6
31	100	42.0
57	100	37.5
60	100	27.1
61	100	25.0
62	100	62.7
65	100	57.1
66	100	57.1
68	100	39.2

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	抑制 (%)
1	32	30.4
5	32	74.5
6	32	36.4
8	32	39.3
11	32	69.1
12	32	52.6
13	32	60.7
57	32	54.7
59	32	70.2

抗炎症作用

試験 2 ラットにおけるカラゲニンによる足趾浮腫に対する効果

方法

スプラーグ・ドワリー系雄性ラットを1群当り10匹使用した。24時間絶食後、ラットの右後足の足底表面下に1%γ-カラゲニン0.1mlを皮下注射した。動物にカラゲニン注射1時間前に試験薬物を経口投与した。薬物投与直前とカラゲニン注

抗リウマチ作用試験3 マウスのコラーゲン誘起関節炎に対する

効果

方法

DBA/1系雄性マウスを1群当り8匹使用した。
Ⅱ型ウシコラーゲンを0.1M酢酸に溶解し、フロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。
マウスに200 μ gのCFA中Ⅱ型コラーゲンを尾の基部に皮内注射して初回抗原刺激を受けさせた。マウスに21日後に同じ方法で誘発させた。誘発10日目から薬物を1日1回、4週間経口投与し、マウスを毎週関節炎の徴候を観察して検査した。薬物の効果を評価するために関節炎指数を使用した。関節炎指数は各肢に重症度0-3の点数を付し、それは関節腫脹および紅斑(第1段階)、目に見える関節障害(第2段階)および検出可能な関節強直症(第3段階)を表わすが、四肢の点数を合計することにより得た。

に同じ方法で誘発した。誘発の日から薬物を1日1回、4週間経口投与し、マウスを毎週関節炎の徴候を観察して検査した。薬物の効果を評価するために、関節炎指数を使用した。関節炎指数は各肢に重症度0-3の点数を付し、それは関節腫脹および紅斑(第1段階)、目に見える関節障害(第2段階)および検出可能な関節強直症(第3段階)を表わすが、四肢の点数を合計することにより得た。

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
53	32	44.5
53	100	93.8
59	100	32.9
59	32	19.0
67	100	37.8
69	100	60.8
72	100	31.4
75	100	30.8
76	100	38.8
79	100	17.7
82	100	47.8
88	100	21.7
93	100	59.5
94	100	46.8

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
6	100	21.3
7	100	40.0
8	100	92.6
9	100	33.8
12	100	58.9
13	100	46.2
19	100	27.9
20	100	27.1
21	100	61.8
22	100	16.9
37	100	19.1
51	100	29.0

(2) 方法

DBA/1系雄性マウスを1群当り10匹使用した。
Ⅱ型ウシコラーゲンを0.1M酢酸に溶解し、フロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。
マウスの尾の基部にCFA中Ⅱ型コラーゲン125 μ gを皮内注射して初回抗原刺激を受けさせた。21日後

抗腎炎作用試験4 塩素GVH疾患(腎炎)に対する効果

方法

生後8週齢の(57BL/6 \times DBA/2) F_1 およびDBA/2系雄性マウスを使用した。対宿主性移植片疾患(GVH)を(57BL/6 \times DBA/2) F_1 マウスにDBA/2脾細胞を5日間置いて2回注射することにより誘起した。各注射には細胞 5×10^7 個が含まれていた。2回目の細胞注射3日後から薬物を1日1回、8週間経口投与した。腎疾患を評価するために、最後の細胞注射後8週間目に蛋白尿を測定した。尿中血清アルブミン濃度を家兔抗マウス血清アルブミン抗血清を使用して、単純放射免疫拡散法により定量した。マウスを1群当り10匹使用した。化合物の抗腎炎作用を蛋白尿の抑制により表わした。

(以下余白)

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	蛋白尿抑制率 (%)
1	100	83
9	100	45
11	100	47
12	100	99.7
21	100	66
34	100	40
46	100	84
50	100	97
51	100	69
53	100	99
57	100	68
59	100	80
61	100	53
62	100	42
63	100	64
68	100	51
78	100	76
79	100	85
80	100	100
82	100	85
93	100	100

結果

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	血小板数 (%)
50	32	186
60	32	168
97	32	174
98	32	139
100	32	151
101	32	144
102	32	181
103	32	159

治療用として投与するために、目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩類は、粉剤、微細顆粒、顆粒、錠剤、糖衣錠、マイクロカプセル、カプセル、坐剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ等のような常用の医薬組成物の形として使用される。所望の場合には、希釈剤または例えばスクロース、乳糖、デンプン、結晶性セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、合成ケイ酸アルミニウム等の崩壊剤、例えばセルロース、メタルセルロース、ヒドロキシプロピル

血小板数増加作用

試験5：マイトマイシンCによって減少した血小板数に対する増加効果

方法

生後6または7週齢のddy系雄性マウスに試験化合物を1日1回、5日間経口投与した。動物は1群10匹として使用した。マイトマイシンCを3.2mg/kgの投与量で、試験化合物の最初の投与後0日目、2日目および4日目にマウスに静脈内投与した。血小板数を試験化合物最終投与5日後にマウスの股窩叢から採血した血液について計数した。血小板は自動血液分析器により計数した。各群の血小板数を試験化合物非投与群から得られた血小板数に基づいて、計算した。

(以下余白)

セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール等の結合剤、着色剤、甘味剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑剤等が前記組成物に配合されていてもよい。

この発明による前記組成物の投与量は患者の年齢、体重、条件等によって変化するが、一般的には経口投与により目的化合物(I)またはその塩として1日投与量100mgないし10g、好ましくは同じ基準で1gないし5gが、1日当り1ないし3回の間隔で投与される。代表的な単位投与量は50mg、100mg、200mg、500mg、1g等とすればよいが、これらは単なる例であってこれらに限定されることはない。

以下製造例および実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

製造例 1

4-メトキシフェノール(5.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、水素化ナトリウム(1.09g)を攪拌下5°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を室温で1時間攪拌後、4-クロロニトロベンゼン(8g)を加える。反応混合物を攪拌下100°Cに1時間加熱し、反応混合物を攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-メトキシ-4'-ニトロフェニルエーテル(9.65g、収率103.3%)を得る。

融点: 106-107°C

IR (ヌジス-A) 1610, 1590, 1505, 1380,

1345 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.76 (3H, s), 6.70-

7.20 (6H, m), 8.15 (2H, d, J=9Hz)

Mass: 246(M+1), 245(M), m/e 230

製造例 2

4-アミノ-4'-ヒドロキシジフェニルエーテル(4.7g)、4-クロロニトロベンゼン(3.3g)および炭酸カリウム(3.5g)のN,N-ジメ

チルホルムアミド(35ml)中混合物を攪拌下140°Cに2.5時間加熱する。反応混合物を水冷攪拌下水中に注ぎ、水冷下に1時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-(4-アミノフェノキシ)-4'-ニトロジフェニルエーテル(6.8g、収率101.5%)を得る。

融点: 134°C

IR (ヌジス-A) 3450, 3320, 1610, 1590, 1510,

1505, 1380, 1355 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.57 (2H, bs), 6.60

(2H, d, J=9Hz), 6.83 (2H, d, J=9Hz), 6.80

(2H, d, J=9Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 6.90

(2H, d, J=9Hz), 8.10 (2H, d, J=9Hz)

Mass: 323(M+1), 322(M), m/e 292, 276,

201, 108

製造例 3

4-ニトロ-4'-ジメタンスルホニルアミノジフェニルエーテル(8.3g)のテトラヒドロフラン(240ml)と水(80ml)との混合物溶液を攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH9.5に調整

製造例 4

硫化4-ニトロ-4'-ジメタンスルホニルアミノジフェニル(60g)のテトラヒドロフラン(750ml)と水(200ml)との混合溶媒中混合物を攪拌下40%水酸化ナトリウムでpH9-10に調整する。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液を使用してpH9-10に保ちながら、混合物を40°Cで11時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水冷攪拌下希塩酸でpH2.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化4-ニトロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニル(45.0g、収率93.8%)を得る。

融点: 160-162°C

IR (ヌジス-A) 3250, 1600, 1580, 1520, 1345,

1160, 1145 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 3.10 (3H, s), 7.27

(2H, d, J=9Hz), 7.33 (2H, d, J=9Hz), 7.60

(2H, d, J=9Hz), 8.13 (2H, d, J=9Hz), 9.17

(1H, s)

Mass: 325(M+1), 324(M), m/e 245

融点: 162°C

IR (ヌジス-A) 3250, 1610, 1590, 1510, 1380,

1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.00 (3H, s), 7.05

(2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.25

(2H, d, J=9Hz), 8.15 (2H, d, J=9Hz),

9.67 (1H, bs)

Mass: 309(M+1), 308(M), m/e 229, 185

製造例 5

4-アミノ-4'-ニトロジフェニルエーテル (3 g) および濃塩酸 (12 ml) の酢酸 (25 ml) と水 (50 ml) との混合溶液中混合物に、亜硝酸ナトリウム (1.08 g) の水 (5 ml) 溶液を攪拌下 5℃ で滴下する。混合物を 5℃ で 1 時間攪拌後、反応混合物に塩化第一スズ (8.8 g) の濃塩酸 (45 ml) 溶液を攪拌下 0℃ で滴下する。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、室温で一夜放置する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-ヒドラジノ-4'-ニトロジフェニルエーテル・塩酸塩 (3.18 g、収率 86.5%) を得る。

融点 : 181℃

IR (ヌジラ-A) 2850-2400, 1610, 1590, 1515,

1505, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 7.00 (2H, d, J=9Hz),

7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=9Hz),

8.15 (2H, d, J=9Hz), 10.25 (2H, bs)

Mass : 246(M+1), 245(M), m/e 229, 214

製造例 7

4-アセトアミドベンゼンスルフィン酸ナトリウム (8 g) をエチレングリコール (3.0 ml) と 2-(2-メトキシエトキシ)エタノール (5 ml) との混合物に油浴中加熱して溶解する。次いでこの溶液に 4-ニトロ-2-メタンスルホンアミノクロロベンゼン (8.0 g) を加える。混合物を 140-145℃ に連続攪拌下 7 時間加熱し、次いで一夜放冷する。水 (20 ml) を加えた後、ペースト状塊を破砕し、濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-4'-ニトロ-2'-メタンスルホンアミノジフェニルスルホン (8.50 g、収率 68.6%) を得る。

融点 : 255℃ (分解)

IR (ヌジラ-A) 3270, 1680, 1615, 1595, 1530,

1350, 1330 cm^{-1}

NMR (CF_3COOH , 60MHz, ppm) 2.43 (3H, s), 3.36

(3H, s), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 7.90 (2H,

d, J=8Hz), 8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (1H,

d, J=8Hz), 8.90 (1H, bs), 9.20 (1H, bs)

製造例 6

塩化 4-ニトロ-4'-アミノジフェニル (13 g) の N,N-ジメチルアニリン (26 ml) 中混合物に、塩化 4-アセトアミドベンゼンスルホン (11 g) を攪拌下 80℃ で少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下 90℃ に 2 時間加熱する。反応混合物を水冷攪拌下希塩酸中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (19.5 g、収率 93.0%) を得る。

融点 : 218-220℃

IR (ヌジラ-A) 3400, 3200, 1695, 1600, 1595,

1535, 1345 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.07 (3H, s), 7.17

(2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.48

(2H, d, J=9Hz), 7.77 (4H, s), 8.17 (2H, d,

J=9Hz), 10.27 (1H, s), 10.47 (1H, s)

Mass : 444(M+1), 443(M), m/e 413, 238,

245, 199

製造例 8

4-アセトアミドベンゼンスルフィン酸ナトリウム・二水化物 (10 g) をエチレングリコール 75 ml と 2-(2-メトキシエトキシ)エタノール 120 ml との混合物 100 ml に油浴中加熱して溶解する。次いで 3,4-ジクロロニトロベンゼン (8.2 g) を溶液に加える。混合物を連続攪拌下 140℃ に 6.5 時間加熱し、次いで一夜放冷する。水 200 ml を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固体を得る。固体をシリカゲル (和光ゲル C-200, 100-200メッシュ、和光純薬製) (400 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとローヘキサンとの混液 (1 : 1 v/v - 5 : 1 v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニルスルホン (6.75 g、収率 48.9%) を得る。

融点 : 190-192℃

IR (ヌジラ-A) 3370, 1705, 1595, 1535, 1405,

1355, 1325, 1155 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.11 (3H, s), 7.88-7.96 (4H, m), 8.28-8.51 (3H, m), 10.36 (1H, bs)

Mass : 355(M+1), 354(M), m/e 314, 312, 156

製造例 9

4-アセトアミドベンゼンスルフィン酸ナトリウム・二水化物(2.6g)をエチレングリコール75mlと2-(2-メトキシエトキシ)エタノール120mlとの混合物3mlに油浴中加熱して溶解する。

次いで5-クロロ-2-ニトロアニソール(1.9g)を溶液に加える。混合物を140-145°Cに連続攪拌下4時間加熱し、次いで一夜放冷する。水5mlを加えた後、ペースト状塊を破砕し、吸引濾過して熱水で洗浄する。次いで固体を100mlフラスコに移し、エタノール(20ml)中15分間還流する。冷後、沈殿を吸引濾過してエタノールで洗浄し、引続いてエーテルで洗浄して、4-アセトアミド-3'-メトキシ-4'-ニトロジフェニルスルホン(0.85g、収率24.3%)を得

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.06 (3H, s), 3.18 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=9Hz), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (2H, d, J=9Hz), 8.10 (2H, d, J=9Hz)

製造例 11

4-ニトロアニリン(0.14g)とN,N-ジメチルアニリン(0.5ml)との混合物に、塩化4-アセトアミドベンゼンスルホン(0.23g)を攪拌下90°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を90°Cで2時間攪拌し、6N塩酸で水冷攪拌下pH1.0に調整し、次いで冷却下3.5時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-(4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(0.23g、収率69.7%)を得る。

融点 : 250°C

IR (ヌジス-A) 3350, 3150, 1695, 1595, 1525,

1380, 1345 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.05 (3H, s), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (4H, s), 8.05 (2H, d, J=9Hz), 10.25 (1H, s), 11.05 (1H, s)

る。

融点 : 190-191°C

IR (ヌジス-A) 3350, 1705, 1607, 1590, 1530,

1380, 1310, 1265 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.50-8.13 (7H, m), 10.4 (1H, bs)

製造例 10

4-ニトロ-N-メチルアニリン(1.6g)およびN,N-ジメチルアニリン(5ml)の混合物に、塩化4-アセトアミドベンゼンスルホン(2.3g)を少量ずつ分割して攪拌下90°Cで加える。混合物を90°Cに1.5時間加熱し、次いで水冷攪拌下6N塩酸でpH1.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(2.38g、収率68.0%)を得る。

融点 : 218°C

IR (ヌジス-A) 3350, 1675, 1595, 1530, 1375,

1355 cm^{-1}

Mass : 336(M+1), 335(M), m/e 303, 286

製造例 12

塩化4-ニトロ-4'-メタンスルホンルアミノジフェニル(6g)のジクロロメタン(60ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(5.1g、純度80%)のジクロロメタン(50ml)溶液を5°C未満の温度で攪拌下に滴下する。混合物を5°C未満の温度で2時間攪拌し、反応混合物を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下に蒸発乾固して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(200g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとベンゼンとの混液(1:3)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧下に蒸発乾固して、4-ニトロ-4'-メタンスルホンルアミノジフェニルスルホキシド(3g、収率47.6%)を得る。

融点 : 157-158°C

IR (ヌジス-A) 3300, 1660, 1605, 1595, 1525,

1350, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.06 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (2H, d, J=9Hz), 7.90 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, d, J=9Hz), 11.60 (1H, s)

Mass : 340 (M), m/e 324, 292, 218

製造例13

4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(8g)のジクロロメタン(80ml)、クロロホルム(80ml)、酢酸エチル(50ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物溶液に、3-クロロ過安息香酸(3.9g、純度80%)の酢酸エチル(50ml)溶液を氷冷撹拌下5℃未満の温度で滴下する。混合物を5℃未満の温度で3.5時間撹拌し、次いで沈殿を濾取して酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(4.2g、収率50.7%)を得る。

4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(6.0g、収率93.3%)を得る。

(以下余白)

融点 : 260-261℃

IR (スジ-A) 3250, 3120, 1680, 1610, 1595,

1535, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.03 (3H, s), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (4H, s), 7.90 (2H, d, J=9Hz), 8.33 (2H, d, J=9Hz), 10.27 (1H, s), 10.63 (1H, s)

Mass : 459 (M), m/e 443, 413, 245

製造例14

4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(6g)の酢酸エチル(120ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)との混合物溶液に、3-クロロ過安息香酸(3.0g、純度80%)の酢酸エチル(50ml)溶液を撹拌下5℃で滴下する。混合物を室温で2.5時間撹拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化ナトリウムを飽和させる。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下に蒸発乾固して、

融点 265-270℃(分解)

IR (スジ-A) 3350, 3150, 1675, 1610, 1595,

1530, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 7.37 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (4H, s), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 8.13 (2H, d, J=9Hz), 8.40 (2H, d, J=9Hz), 10.40 (1H, s), 11.20 (1H, bs).

Mass : 476 (M+1), 475 (M), m/e 433, 368,

341, 278, 198

製造例15

鉄粉(13.6g、60メッシュ)と塩化アンモニウム(1.36g)とのエタノール(140ml)および水(35ml)の混合溶媒中混合物に、4-メタンスルホニルアミノニトロベンゼン(13.6g)を撹拌下80℃で少量ずつ分割して加える。混合物を撹拌下8時間還流する。反応混合物はを吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-メタンスルホニルアミノアニリン(5.44g、収率46.5%)を得る。

融点 : 85-98°C

IR (スズ-ル) 3470, 3400, 3300, 1630, 1520,

1380, 1315, 1150 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.76 (3H, s), 4.95 (2H, bs), 6.46 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 8.80 (1H, s)

Mass : 187 (M+1), 186 (M), m/e 107, 80

製造例16

アセトアニリド (1.7 g)、無水塩化アルミニウム (10.05 g) およびニトロベンゼン (1 ml) の混合物を室温で30分間攪拌する。混合物を100°Cで攪拌し、次いで塩化3-メチル-4-ニトロベンゾイル (2.75 g) を加える。混合物を100°Cで2.5時間攪拌し、氷冷攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取して水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、真空乾燥して、粗製4-アセトアニド-3'-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (4.25 g、収率113.3%) を得る。

融点 255°C (分解)

IR (スズ-ル) : 3330, 1680, 1650, 1590, 1520,

製造例18

4-アミノ-3-クロロニトロベンゼン (12.73 g) の酢酸 (70 ml) 中混合物に、塩化4-アセトアニドベンゼンスルホン (17.32 g) および無水酢酸ナトリウム (21 g) を攪拌下100°Cで加える。混合物を攪拌下水水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル (シリカゲル 60、70-230メッシュ、メルク社製) (450 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アセトアニド-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (2.70 g、収率13.8%) を得る。

融点 210-213°C

IR (スズ-ル) 3350, 1700, 1595, 1535,

1345 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (4H, bs), 8.20 (2H, d, J=8Hz), 12.35 (1H, s)1350, 1310, 1265, 1150 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.55-8.13 (7H, m), 10.30 (1H, bs)
Mass : 299 (M+1), 298 (M), m/e 257, 256, 120製造例17

製造例27と同様にして、4-クロロ-2-シアノニトロベンゼンおよび4-ニトロフェノールから出発して、3-シアノ-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル (6.27 g、収率42.8%) を得る。

融点 : 120-125°C (分解)

IR (スズ-ル) : 1610, 1590, 1520, 1345,

1250 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 7.30-7.50 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 8.00 (1H, d, J=3Hz), 8.20-8.40 (4H, m)
Mass : 286 (M+1), 285 (M), m/e 260, 230

Mass : 373 (M+3), 372 (M+2), 371 (M+1), 370 (M), m/e 327, 262, 206, 198

製造例19

4-ニトロ-2-クロロ-N-メチルアニリン (16.0 g) およびジメチルアニリン (40 ml) の混合物に、塩化4-アセトアニドベンゼンスルホン (19.0 g) を攪拌下90°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を90°Cに3時間加熱し、氷冷攪拌下6N塩酸でpH1.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル (和光ゲル C-200、100-200メッシュ、和光純薬社製) (370 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液 (30:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アセトアニド-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド (2.95 g、収率9.5%) を得る。

融点 148-150°C

IR (スズ-ル) : 3350, 1710, 1685, 1595, 1535,

1350, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.12 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.01-7.93 (7H, m), 10.37 (1H, bs)

Mass : 385 (M+2), 384 (M+1), 383 (M).

m/e 369, 318, 304

製造例20

3,4-ジクロロニトロベンゼン (5.7 g) と炭酸カリウム (8.0 g) とのN,N-ジメチルホルムアミド (45ml) 中混合物に、4-ニトロチオフェノール (5.0 g) を攪拌下窒素ガスを吹込みながら加える。混合物を攪拌下窒素ガスを吹込みながら90℃に2.5時間加熱する。反応混合物を氷水中に注ぎ、溶液を水冷下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化2-クロロ-4,4'-ジニトロジフェニル (5.5 g) (融点144-146℃) を得る。上記濾液をクロロホルムで抽出して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮して、硫化2-クロロ-4,4'-ジニトロジフェニル (2.1 g, 融点 143

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 8.07 (3H, d, J=9Hz),

8.20-8.50 (4H, m)

Mass : 329 (M+3), 328 (M+2), 327 (M+1),

326 (M), m/e 310, 280

製造例22

4-ニトロアニリン (5.0 g) のテトラヒドロフラン (50ml) および水 (25ml) の混合物溶液に、塩化4-ニトロベンゾイル (9.0 g) を水冷攪拌下、10%炭酸ナトリウムでpHを8-9の間に保ちながら滴下する。混合物を同条件で3時間攪拌し、減圧濃縮する。残渣を水で粉碎する。沈殿を濾取して水酸化ナトリウム水溶液、希塩酸および水で洗浄し、真空乾燥して、4,4'-ジニトロベンズアニリド (6.68 g, 収率64.2%) を得る。

融点 265-268℃ (分解)

IR (KBr) : 3375, 1685, 1615, 1600, 1550,

1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm), 7.92-8.50 (8H, m),

11.00 (1H, s)

-144℃) を得る。

IR (KBr) 1600, 1570, 1525, 1510,

1345 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm), 7.43 (1H, d, J=9Hz),

7.73 (2H, d, J=9Hz), 8.10-8.50 (4H, m)

Mass : 314 (M+3), 313 (M+2), 312 (M+1),

311 (M), m/e 280, 217

製造例21

硫化2-クロロ-4,4'-ジニトロジフェニル (5.4 g) のジクロロメタン (55ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (4.1 g) のジクロロメタン (70ml) 溶液を水冷攪拌下5℃で滴下する。混合物を水冷下5℃で3時間攪拌する。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮して、2-クロロ-4,4'-ジニトロジフェニルスルホキシド (5.55 g, 収率97.9%) を得る。

融点 160-161℃ (分解)

IR (KBr) 1605, 1545, 1520, 1370-1345 cm^{-1}

Mass : 288 (M+1), 287 (M), m/e 150, 120,

104

製造例23

塩化4-ニトロベンゾイル (6.5 g)、2-クロロ-4-ニトロアニリン (6.1 g) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (6.5ml) のヘキサメチルホスホラミド (65ml) 中混合物を攪拌下100℃に6.5時間加熱する。反応混合物を攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取して1N水酸化ナトリウム水溶液、10%塩酸および水で洗浄し、真空乾燥して、4,4'-ジニトロ-2'-クロロベンズアニリド (6.7 g, 収率59.5%) を得る。

融点 194-198℃

IR (KBr) 3400, 1695, 1605, 1595, 1515,

1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm), 8.10-8.50 (7H, m),

10.70 (1H, s)

Mass : 324 (M+2), 323 (M+1), 322 (M).

m/e 286, 150

製造例24

硫化4-ニトロ-4'-アミノジフェニル(2.5 g)のアセトニトリル(25ml)中混合物に、イソシアン酸クロロスルホニル(1.5 g)のアセトニトリル(2 ml)溶液を水冷攪拌下3℃で滴下する。混合物を室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を水(1.5ml)とアセトニトリル(1.5ml)との混合物に滴下する。混合物を常温で18時間攪拌し、反応混合物を攪拌下水水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化4-ニトロ-4'-ウレイドジフェニル(2.5 g、収率86.5%)を得る。

融点 295℃(分解)

IR (スズホ-ル) : 3490, 3350, 3200, 1675, 1595, 1580, 1530, 1340 cm^{-1}

Mass : 290 (M+1), 289 (M), m/e 272, 246

製造例25

硫化4-ニトロ-4'-ウレイドジフェニル(2.5 g)のジクロロメタン(25ml)、クロロホ

ルム(25ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合溶媒中混合物に、3-クロロ通安息香酸(2.86 g)のジクロロメタン(50ml)溶液を攪拌下5℃で滴下する。混合物を水冷下5℃で4時間攪拌する。反応混合物を水酸化ナトリウム希水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去して、4-ニトロ-4'-ウレイドジフェニルスルホキシド(1.0 g、収率37.9%)を得る。

融点 113-115℃

IR (スズホ-ル) 3420, 3200, 1715, 1670, 1590, 1535, 1350 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 6.07 (2H, d, J=8Hz), 7.60-8.50 (8H, m), 7.76 (2H, d, J=7Hz), 8.00 (2H, m), 8.27 (2H, d, J=7Hz), 9.17 (1H, s)

Mass : 305 (M), m/e 289, 278, 240

製造例26

4-アミノ-4'-ニトロジフェニルケトン(0.24 g)のアセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(1 ml)との混合物溶液に、イソシアン酸クロロスルホニル(0.23 g)を攪拌下5℃で滴下する。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水(1 ml)をこの溶液に加える。反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を減圧下に蒸発乾固して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(10 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液(5:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、蒸発乾固して、4-ウレイド-4'-ニトロジフェニルケトン(0.18 g、収率63.2%)を得る。

IR (スズホ-ル) : 3400, 3300, 3200, 1710, 1690, 1650, 1530, 1345 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 6.07 (2H, s), 7.67 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=8Hz), 8.37 (2H, d, J=8Hz), 9.04 (1H, s)**製造例27**

3,4-ジクロロニトロベンゼン(1.92 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(1.73 g)および炭酸カリウム(2.6 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中混合物を攪拌下20時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉碎する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(100 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとn-ヘキサンとの混液(1:10)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4,4'-ジニトロ-2,2'-ジクロロジフェニルエーテル(3.0 g、収率91.5%)を得る。

融点 : 147-148℃

IR (スズホ-ル) : 1605, 1580, 1525, 1350, 1265 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 7.40 (2H, d, J=9Hz), 8.27 (2H, dd, J=3Hz, 9Hz), 8.55 (2H, d, J=3Hz)

Mass : 332 (M+4), 331 (M+3), 330 (M+2),
329 (M+1), 328 (M), m/e 298, 236,
173

製造例28

製造例27と同様にして、4-クロロニトロベンゼンおよび3-メチル-4-ニトロフェノールから出発して、3-メチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(4.3g、収率49.4%)を得る。

融点 : 90-100°C

IR (ヌジス-A) : 1610, 1595, 1575, 1515, 1345,
1245 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.53 (3H, s),
7.03-7.50 (4H, m), 8.01-8.47 (3H, m)

Mass : 275 (M+1), 274 (M), m/e 257, 211

製造例29

製造例27と同様にして、4-クロロニトロベンゼンおよび3,5-ジメチル-4-ニトロフェノールから出発して、3,5-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(6.5g、収率75.2

得る。

融点 : 185-188°C

IR (ヌジス-A) : 3500, 3350, 3270, 1680, 1595,
1545, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 5.75 (2H, bs),
7.00-7.30 (4H, m), 7.57 (2H, d, J=9Hz),
8.27 (2H, d, J=9Hz), 8.67 (1H, s)

Mass : 274 (M+1), 273 (M), m/e 256, 230,
184

製造例31

製造例27と同様にして、4-フルオロ-2-メチルニトロベンゼンおよび3-メチル-4-ニトロフェノールから出発して、3,3'-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(10.1g、収率109%)を得る。

融点 : 95-101°C

IR (ヌジス-A) : 1575, 1515, 1460, 1345,
1255 cm^{-1}

NMR (CDCl₃+DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.63 (6H,
s), 6.90-7.10 (4H, m), 8.10 (2H, d, J=9Hz)

%)を得る。

融点 : 174-175°C

IR (ヌジス-A) : 1610, 1585, 1530, 1350, 1310,
1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.27 (6H, s), 7.13
(2H, s), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, d,
J=9Hz)

Mass : 289 (M+1), 288 (M), m/e 271, 258,
226, 196

製造例30

4-ニトロ-4'-アミノジフェニルエーテル(6.9g)のアセトニトリル(70ml)中混合物に、イソシアン酸クロロスルホニル(4.5g)のアセトニトリル(10ml)溶液を水冷攪拌下3°Cで滴下する。混合物を室温で2.5時間攪拌する。反応混合物に水(5ml)とアセトニトリル(5ml)との混合物を加え、次いで混合物を常温で16時間攪拌する。反応混合物を水水中に注ぎ、沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-ニトロ-4'-ウレイドジフェニルエーテル(7.1g、収率86.7%)を

Mass : 289 (M+1), 288 (M), m/e 271, 258,
225

製造例32

4-アミノチオフェノール(5g)、3,4-ジクロロニトロベンゼン(8g)および炭酸カリウム(11g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、窒素ガス気流中80°Cで2時間攪拌する。反応混合物を攪拌下水水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化2-クロロ-4-ニトロ-4'-アミノジフェニル(11.7g、収率104.4%)を得る。

融点 : 132-133°C

IR (ヌジス-A) : 3450, 3350, 1630, 1595, 1565,
1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 5.80 (2H, s),
6.67-6.90 (3H, m), 7.3 (2H, d, J=9Hz),
8.00-8.33 (2H, m)

Mass : 283 (M+3), 282 (M+2), 281 (M+1),
280 (M), m/e 234, 199

製造例33

硫化4-アミノ-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニル(11.5g)の酢酸(100ml)溶液に、無水酢酸(4.5g)を氷冷攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷冷攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニル(14.2g、収率98.5%)を得る。

融点: 143-145℃

IR (ヌジス-A): 3620, 3300, 1680, 1610, 1595,

1540, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2.17 (3H, s), 6.83

(1H, d, J=9Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 7.90

(2H, d, J=9Hz), 8.12 (1H, d, J=9Hz), 8.33

(1H, d, J=3Hz), 10.30 (1H, s)

Mass: 325 (M+3), 324 (M+2), 323 (M+1),

322 (M), m/e 280, 234

残渣をn-ヘキサンで粉砕する。沈殿を濾取してn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、4-トリフルオロメタンスルホンルアミノ-4'-ニトロジフェニルエーテル(4.2g、収率58.0%)を得る。

融点: 60-62℃

IR (ヌジス-A): 3290, 1615, 1595, 1520, 1415,

1215 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 7.18 (2H, d,

J=12Hz), 7.27 (2H, d, J=12Hz), 7.43 (2H,

d, J=12Hz), 8.32 (2H, d, J=12Hz)

Mass: 363 (M+1), 362 (M), m/e 332, 229

製造例36

製造例27と同様にして、4-クロロ-2-メトキシニトロベンゼンおよび4-アミノフェノールから出発して、4-アミノ-3'-メトキシ-4'-ニトロジフェニルエーテル(8.94g、収率89.0%)を得る。

融点: 140-142℃

IR (ヌジス-A): 3470, 3380, 1620, 1575, 1515,

製造例34

製造例27と同様にして、4-クロロ-2-シアノニトロベンゼンおよび4-アミノフェノールから出発して、4-アミノ-3'-シアノ-4'-ニトロジフェニルエーテル(5.44g、収率78.1%)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 5.16 (2H, s),

6.50-6.90 (5H, m), 7.20 (1H, dd, J=3Hz,

6Hz), 8.30 (1H, d, J=9Hz)

Mass: 256 (M+1), 255 (M), m/e 209, 108

製造例35

4-アミノ-4'-ニトロジフェニルエーテル(4.6g)およびトリエチルアミン(2g)のジクロロメタン(50ml)中混合物に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(3.1g)を氷冷攪拌下5℃で滴下する。混合物を攪拌下3時間還流し、反応混合物を氷水中に注ぐ。混合物をクロロホルムで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸および水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し、

1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 3.86 (3H, s), 5.10

(2H, s), 6.40 (1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 6.60

(2H, d, J=9Hz), 6.75-6.90 (3H, m), 7.90

(1H, d, J=9Hz)

Mass: 261 (M+1), 260 (M), m/e 229, 213,

184

製造例37

製造例27と同様にして、4-フルオロ-3-メチルニトロベンゼンおよび2-メチル-4-ニトロフェノールから出発して、2,2'-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(5.74g、収率84.9%)を得る。

融点: 140-142℃

IR (ヌジス-A): 1635, 1580, 1510, 1350, 1245,

1190 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2.38 (6H, s),

7.08 (2H, d, J=9Hz), 8.03-8.43 (4H, m)

Mass: 289 (M+1), 288 (M), m/e 258, 195,

152

製造例38

製造例27と同様にして、4-クロロ-3-ジフェニルメトキシカルボニルニトロベンゼンおよび4-ニトロフェノールから出発して、2-ジフェニルメトキシカルボニル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(18.96g、収率103.9%)を得る。

融点 : 133-140°C

IR (スズ-A) : 1720, 1615, 1580, 1520, 1350,
1280, 1255 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 7.08-7.63 (14H, m), 8.20-8.87 (4H, m)

Mass : m/e 440, 410, 360, 260, 230

製造例39

製造例27と同様にして、4-クロロ-3-シアノニトロベンゼンおよび4-ニトロフェノールから出発して、2-シアノ-4,4'-ジニトロジフェニルエーテル(29.78g、収率82.9%)を得る。

融点 : 135-142°C

製造例40

製造例16と同様にして、アセトアニリドおよび塩化2-クロロ-4-ニトロベンゾイルから出発して、4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニルケトン(19.71g、収率87.3%)を得る。

融点 : 156-163°C

IR (スズ-A) : 3240, 3150, 1675, 1595, 1540,
1410, 1315, 1290, 1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.13 (3H, s),
7.73-8.57 (7H, m), 10.45 (1H, bs)

Mass : 320 (M+2), 319 (M+1), 318 (M),
m/e 278, 276, 120

製造例41

製造例16と同様にして、3-メチルアセトアニリドおよび塩化4-ニトロベンゾイルから出発して、4-アセトアミド-2-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン(3.8g、収率95.0%)を得る。

融点 : 158-170°C

IR (スズ-A) : 2250, 1615, 1585, 1530, 1350,
1275, 1255, 1200 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 7.38 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 8.27-8.53 (3H, m)

Mass : 286 (M+1), 285 (M), m/e 260, 230,
168, 139

(以下余白)

IR (スズ-A) : 3320, 1670, 1585, 1520, 1400,
1320, 1260 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.13 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.27-7.77 (3H, m), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.38 (2H, d, J=8Hz), 10.25 (1H, bs)

Mass : 299 (M+1), 298 (M), m/e 281, 256,
209, 180

製造例42

製造例16と同様にして、2-メチルアセトアニリドおよび塩化3-メチル-4-ニトロベンゾイルから出発して、4-アセトアミド-4'-ニトロ-3,3'-ジメチルジフェニルケトン(9.35g、収率89.3%)を得る。

IR (ニ-T) : 3250, 1660, 1610, 1580, 1525,
1450, 1350, 1315, 1270,
1185 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.35 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.47-7.97 (6H, m), 9.48 (1H, bs)

Mass : 313 (M+1), 312 (M), m/e 295, 250,

177, 149, 134

製造例43

4-アセトアミド-4'-ニトロジフェニルケトン(8.0g)およびN-クロロスクシンイミド(15.02g)のジオキサン(160ml)中混合物を80℃に38時間加熱する。反応混合物を攪拌下水(600ml)中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(250g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧下に蒸発乾固して、4-アセトアミド-3,5-ジクロロ-4'-ニトロジフェニルケトン(3.0g、収率30.2%)を得る。

融点: 118-120℃

IR (スズ-A): 3380, 1705, 1650, 1590, 1515,

1355, 1320, 1270 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2.21 (3H, s),

7.60-8.43 (6H, bs)

Mass: 354 (M+1), 353 (M), m/e 318, 285,

7.92 (1H, d, J=9Hz), 7.47-8.03 (3H, m),

8.40 (2H, d, J=9Hz)

Mass: m/e 294, 250, 237, 223, 181

製造例45

2,6-ジメチルアセトアニリド(1.0g)および塩化アルミニウム(4.91g)のニトロベンゼン(2ml)中混合物を常温で0.5時間攪拌し、次いで塩化4-ニトロベンゾイル(1.25g)を攪拌下80℃で少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下100℃に1.5時間加熱する。反応混合物を水水中に注ぎ、室温で1時間攪拌する。沈殿を減圧下に濾取する。沈殿を室温でエタノールより粉碎し、濾取してエタノールで洗浄し、真空乾燥して、4-アセトアミド-3,5-ジメチル-4'-ニトロジフェニルケトン(0.9g、収率47.0%)を得る。

融点: 177-178℃

IR (スズ-A): 3250, 1670, 1645, 1600, 1525,

1347 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2.13 (6H, s), 2.28

(3H, s), 7.73 (1H, d, J=7Hz), 7.93 (2H, d,

278, 154

製造例44

4-アセトアミド-4'-ニトロ-3,5-ジクロロジフェニルケトン(12.3g)の濃塩酸(25ml)とエタノール(150ml)との混合溶媒中混合物を攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、230-400メッシュ、メルク社製)(400g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液(30:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧下に蒸発乾固して、4-アミノ-3,5-ジクロロ-4'-ニトロジフェニルケトン(8.56g、収率79.0%)を得る。

融点: 161-163℃

IR (スズ-A): 3400, 1620, 1580, 1515, 1350,

1290, 1260 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 6.58 (2H, bs),

J=9Hz), 8.25 (1H, d, J=7Hz), 8.36 (2H, d,

J=9Hz)

Mass: 313 (M+1), 312 (M), m/e 295, 269,

253, 223

製造例46

2-メチルアセトアニリド(30g)および塩化アルミニウム(161g)のニトロベンゼン(20ml)中混合物を常温で0.5時間攪拌し、次いで塩化4-ニトロベンゾイル(41g)を攪拌下80℃で少量ずつ分割して加える。

混合物を攪拌下100℃に2時間加熱する。

反応混合物を水水中に注ぎ、室温で1時間攪拌する。沈殿を減圧下に濾取し、固体を室温で攪拌下エタノールにより粉碎する。

沈殿を濾取してエタノールで洗浄し、真空乾燥して、4-アセトアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン(26.97g、収率45.0%)を得る。

融点: 125-145℃

IR (スズ-A): 3320, 3220, 1665, 1600, 1525,

1350, 1285, 1265 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.50 (1H, b-s), 7.76 (1H, d, J=7Hz), 7.83-8.07 (3H, m)
 Mass : 299 (M+1), 298 (M), m/e 281, 268,

256

製造例47

4-アセトアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (26.9 g) のエタノール (540 ml) と濃塩酸 (80 ml) との混合溶媒中混合物を攪拌下6時間還流する。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷攪拌下2 N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (22.75 g, 収率98.4%) を得る。

IR (ヌマ-A) : 3470, 3400, 1645, 1620, 1590, 1515, 1352, 1318 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.23 (3H, s), 6.67

J=8Hz), 9.83 (1H, b-s)

Mass : 285 (M+1), 284 (M), m/e 267, 254,

237, 226

製造例49

4-ホルムアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (1.0 g)、沃化エテル (1.0 g) および炭酸カリウム (2.0 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (190 ml) 中混合物を室温で24時間攪拌する。

反応混合物を水冷下水中に注ぎ、混合物を酢酸エテルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。

濾過後、濾液を減圧濃縮して固体を得る。

固体をシリカゲル (シリカゲル 60, 70-230 メッシュ、メルク社製) (500 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。

目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-N-エチルホルムアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (1.13 g, 収率

-7.55 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, d, J=8Hz)

Mass : 257 (M+1), 256 (M), m/e 226, 210, 195, 134

製造例48

無水酢酸 (3.06 g) とギ酸 (1.38 g) との混合物を攪拌下50℃に1時間加熱する。冷後、4-アミノ-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (2.56 g) をこの混合物に加える。

混合物を室温で2.5時間攪拌する。

反応混合物を氷水中に注ぎ、沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-ホルムアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (2.68 g, 収率94.4%) を得る。

融点 : 154-170℃ (分解)

IR (ヌマ-A) : 3400, 3250, 1670, 1645, 1625, 1520, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.40 (3H, s), 7.50 (2H, b-s), 7.60 (1H, d, J=7Hz), 7.96 (2H, d, J=8Hz), 8.33 (1H, s), 8.40 (2H, d,

102.9%) を油状物として得る。

IR (ヌマ-A) : 3500, 3350, 3000, 2880, 1670, 1600, 1525, 1350, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 0.9-1.2 (3H, m), 2.20 (3H, b-s), 3.60-3.90 (2H, m), 7.50-7.83 (3H, m), 7.90-8.20 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz), 8.33 (1H, s), 8.43 (2H, d, J=8Hz)

Mass : 313 (M+1), 312 (M), m/e 287, 274, 269, 223

製造例50

4-N-エチルホルムアミド-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン (11.2 g) のメタノール (200 ml) および濃塩酸 (10 ml) の混合溶媒中混合物を攪拌下3.5時間還流する。

反応混合物を減圧濃縮する。

残渣に水を加え、溶液を水冷下2 N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。

沈殿を減圧下に濾取し、水洗、真空乾燥して固体を得る。

固体をシリカゲル（シリカゲル 60、70-230メッシュ、メルク社製）（500g）を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの混液（10：1）で溶出する。

目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-N-エチルアミノ-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン（5.31g、収率52.1%）を得る。

融点：143-146°C

IR (スゾ-A)：3450, 1650, 1600, 1520, 1350,
1265 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.27 (3H, s), 3.00-3.50 (2H, m), 5.20 (1H, t, J=6Hz), 6.83-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=7Hz), 7.97 (2H, d, J=8Hz), 8.43 (2H, d, J=8Hz)

Mass：285 (M+1), 284 (M), m/e 269, 254, 239, 223

トアニリドおよび塩化4-ニトロベンゾイルから出発して、4-アセトアミド-3,6-ジメチル-4'-ニトロジフェニルケトン（1.15g、収率60.1%）を得る。

融点：188-191°C

IR (スゾ-A)：3360, 1705, 1675, 1655, 1570,
1525, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8Hz), 8.37 (2H, d, J=8Hz), 9.37 (1H, br s)

Mass：M 312, m/e 295, 281, 269, 265

実施例 1

4,4'-ジアミノジフェニルケトン（4g）およびメトキシアミン・塩酸塩（15g）のメタノール（1ℓ）中混合物を室温で48時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷攪拌下炭酸水素ナトリウムでpH 8.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、1,1-ビス（4-アミノフェニル）-1-

製造例 51

塩化4-アセトアミドベンジル（11g）、4-ニトロチオフェノール（9.5g）および炭酸カリウム（13g）のN,N-ジメチルホルムアミド（100ml）中混合物を攪拌下100°Cに3時間加熱する。反応混合物を氷水中に注ぎ、次いで混合物を水冷下1時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、塩化4-アセトアミドベンジル-4'-ニトロフェニル（15.5g、収率85.4%）を得る。

融点：175-180°C（分解）

IR (スゾ-A)：3400, 1665, 1600, 1545,
1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：2.03 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.36-7.67 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8Hz), 8.17 (2H, d, J=8Hz), 9.90 (1H, s)
Mass：M⁺ 303, M 302, m/e 270, 259, 228, 148

製造例 52

製造例16と同様にして、2,5-ジメチルアセ

メトキシイミノメタン（3.5g、収率77.0%）を得る。

融点 200°C（分解）

IR (スゾ-A)：3475, 3375, 3200, 1620, 1605,
1515, 1380, 1180 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 3.80 (3H, s), 5.40 (4H, bs), 6.53 (2H, d, J=9Hz), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz)

Mass：242 (M+1), 241 (M), m/e 210

実施例 2

実施例3で製造した1,1-ビス（4-アセトアミドフェニル）-1-メトキシイミノメタン（15g）の1N水酸化ナトリウム水溶液（60ml）およびエタノール（100ml）中混合物を攪拌下13時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水冷攪拌下水で粉碎する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、1,1-ビス（4-アミノフェニル）-1-メトキシイミノメタン（3.20g、収率86.3%）を得る。

融点 : 198-202°C (分解)

IR (スズ-A) : 3450, 3350, 3200, 1620, 1605,
1515, 1380 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 3.80 (3H, s), 5.40
(4H, bs), 6.54 (2H, d, J=9Hz), 6.59 (2H,
d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H,
d, J=9Hz)

Mass : 242 (M+1), 241 (M), m/e 210

実施例 3

実施例 4 で製造した 1,1-ビス(4-アセト
アミドフェニル)-1-ヒドロキシイミノメタン
(4.5 g)、沃化メタル(18 g) および炭酸カリ
ウム(7.5 g) の N,N-ジメチルホルムアミド
(50 ml) 中混合物を室温で 4 日間攪拌する。反応
混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉碎する。沈殿
を濾取、水洗、真空乾燥して、1,1-ビス(4-
アセトアミドフェニル)-1-メトキシイミノ
メタン(5.0 g、収率106%)を得る。

融点 260-270°C (分解)

IR (スズ-A) 3250, 1670, 1600, 1520, 1380,

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.04 (3H, s), 2.08
(3H, s), 7.16 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d,
J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz)Mass : 312 (M+1), 311 (M), m/e 295, 269,
254実施例 5

4,4'-ジアミノベンジル(6.0 g) のメタ
ノール(150 ml) と水(50 ml) との混合物溶液
に、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(13.0 g) を加
える。混合物を室温で 24 時間攪拌する。メタノ
ールを留去後、残渣のシロップ状物を水で希釈して
酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を合わせ、
1 回水洗して硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
留去して粗製結晶(3.65 g) 得る。粗製結晶を
エタノールから再結晶して、4,4'-ジアミノ
ベンジルモノオキシム(シン型)(2.50 g、収率
39.2%)を得る。

融点 : 187-191°C

IR (スズ-A) : 3420, 3200, 1640, 1580, 1550,
1450, 1340, 1260, 1175, 930,1320 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.10 (6H, bs), 3.87
(3H, s), 7.17-7.75 (8H, m), 10.07
(2H, bs)Mass : 326 (M+1), 325 (M), m/e 310, 294,
283, 252実施例 4

4,4'-ジアセトアミドジフェニルケトン
(4.8 g) およびヒドロキシルアミン・塩酸塩(2.4
g) のエタノール(50 ml) と水(10 ml) との混合
溶媒中混合物に、水酸化ナトリウム(3.2 g) を
攪拌下室温で少量ずつ分割して加える。混合物を
室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮
し、残渣を水で粉碎する。沈殿を濾取、水洗、
真空乾燥して、1,1-ビス(4-アセトアミド
フェニル)-1-ヒドロキシイミノメタン(5.0
g、収率100%)を得る。

融点 210-215°C (分解)

IR (スズ-A) : 3350-3150, 1670, 1600, 1570,
1520, 1320 cm^{-1} 910, 840 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 5.43 (2H, s), 6.22
(2H, s), 6.56 (2H, d, J=9Hz), 6.60 (2H, d,
J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (2H, d,
J=9Hz), 10.7 (1H, s)実施例 6

実施例 7 と同様にして、4-アミノ-4'-クロ
ロジフェニルエーテル(5.1 g、収率93.4%)
を得る。

融点 200°C

IR (スズ-A) : 3350, 1610, 1590, 1510, 1490,
1380 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 6.80-7.10 (4H, m),
7.10-7.50 (4H, m), 9.00 (2H, bs)Mass : 221 (M+1), 220 (M), m/e 219, 185,
108実施例 7

4-メトキシ-4'-ニトロジフェニルエー
テル(9.5 g) のメタノール(150 ml) とテトラヒド
ロフラン(150 ml) との混合物溶液を 10% パラジ

ウム-炭素(4 g)の存在下常温で大気圧下に1時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アミノ-4'-メトキシジフェニルエーテル(7.21 g、収率86.3%)を得る。

融点 : 76-77°C

IR (スズ-A) : 3400, 3250-3100, 1640, 1590,

1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.70 (3H, s), 4.83

(2H, bs), 6.50 (2H, d, J=9Hz), 6.66 (2H, d,

J=9Hz), 6.80 (4H, s)

Mass : 216 (M+1), 215 (M), m/e 200, 172

実施例 8

4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(5.5 g)および濃塩酸(28ml)の酢酸(55ml)と水(55ml)との混合溶媒中混合物に、亜硝酸ナトリウム(4 g)の水(20ml)溶液を氷冷攪拌下5°C未満の温度で滴下する。混合物を5°Cで1時間攪拌する。反応混合物に塩化第一スズ(30 g)の濃塩酸(100ml)溶液を氷-塩冷却攪拌下0°Cで

濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルエーテル(4.9 g、収率98.8%)を得る。

融点 140°C

IR (スズ-A) 3400, 3320, 1610, 1505, 1380,

1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.90 (3H, s), 4.90

(2H, s), 6.50 (2H, d, J=9Hz), 6.67 (2H,

d, J=9Hz), 6.77 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H,

d, J=9Hz), 9.31 (1H, s)

Mass : 279 (M+1), 278 (M), m/e 213, 199

実施例 10

実施例7で製造した4-アミノ-4'-メトキシジフェニルエーテル(2.5 g)の47%臭化水素酸水溶液(25ml)中混合物を攪拌下1時間還流する。反応混合物を水中に注いだ後、溶液を氷冷攪拌下20%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-4'-ヒドロキシジフェニルエーテル(2.14 g、収率91.6%)を得る。

加える。反応混合物を3時間攪拌し、次いで室温で一晩放置する。沈殿を濾取、水洗する。固体をビーカーに移し、水で希釈して氷冷攪拌下希硫酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジヒドラジノジフェニルエーテル(3.0 g、収率47.4%)を得る。

融点 175°C

IR (スズ-A) 3300, 1610, 1590, 1505, 1380,

1255 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.83 (4H, bs), 6.37

(2H, bs), 6.50-7.0 (8H, m)

Mass : 231 (M+1), 230 (M), m/e 215, 200,

183, 170

実施例 9

4-ニトロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルエーテル(5.5 g)のメタノール(150 ml)およびテトラヒドロフラン(150 ml)の混合物溶液を10%パラジウム-炭素(1.5 g)の存在下常温で大気圧下に1時間水素添加する。触媒を

融点 : 157-158°C

IR (スズ-A) : 3380, 3310, 1605, 1575,

1505 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 4.75 (2H, bs), 6.47

(2H, d, J=9Hz), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 6.80

(4H, m), 8.96 (1H, s)

Mass : 202 (M+1), 201 (M), m/e 172

実施例 11

4-ヒドラジノ-4'-ニトロジフェニルエーテル・塩酸塩(3.08 g)のメタノール(100ml)溶液を10%パラジウム-炭素(1.5 g)の存在下常温で大気圧下に1時間水素添加する。触媒を濾去する。濾液を減圧濃縮し、次いで水で希釈する。溶液を1 N水酸化ナトリウム水溶液で氷冷攪拌下pH8に調整する。沈殿を濾取して水およびn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、4-アミノ-4'-ヒドラジノジフェニルエーテル(1.57 g、収率66.7%)を得る。

融点 170°C

IR (スズ-A) 3450, 3400-3100, 1640, 1510,

1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.28 (1H, bs), 4.70 (4H, bs), 6.40-6.80 (8H, m)

Mass : m/e 211, 200, 171

実施例12

4-(4-アミノフェノキシ)-4'-ニトロジフェニルエーテル(6.8g)、塩化アンモニウム(0.6g)および鉄粉(6g、60メッシュ)のエタノール(80ml)と水(15ml)の混合溶媒中混合物を攪拌下1.5時間還流する。不溶物を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮する。残渣を水冷下水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-(4-アミノフェノキシ)-4'-アミノジフェニルエーテル(5.42g、収率87.8%)を得る。

融点 170°C

IR (スズホ-A) : 3400, 3320, 3200, 1610, 1495,

1380 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 4.83 (4H, s), 6.50 (4H, d, J=9Hz), 6.68 (4H, d, J=9Hz), 6.76

実施例14

実施例15で製造した4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(3.5g)のエタノール(70ml)および濃塩酸(7ml)中混合物を攪拌下3時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷下10%水酸化ナトリウム水溶液でpH5.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-[4-(4-アミノフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(3.0g、収率95.3%)を得る。

融点 188-190°C (分解)

IR (スズホ-A) 3350, 3100, 1620, 1595, 1380,

1150 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 5.35 (2H, bs), 5.88 (2H, bs), 6.48 (2H, d, J=9Hz), 6.55 (2H, d, J=9Hz), 6.90 (4H, bs), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 372 (M+1), 371 (M), m/e 215, 183

(6H, s)

Mass : 293 (M+1), 292 (M), m/e 263, 184,

146, 108

実施例13

硫化4-ニトロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニル(5.5g)のテトラヒドロフラン(100ml)とメタノール(100ml)との混合物溶液を10%パラジウム-炭素(4g)の存在下常温で大気圧下に4.5時間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、硫化4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニル(4.7g、収率94.2%)を得る。

融点 165°C

IR (スズホ-A) 3400, 1630, 1600, 1320, 1270,

1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.90 (3H, s), 5.50 (2H, bs), 6.80 (2H, d, J=6Hz), 7.06 (4H, s), 7.17 (2H, d, J=6Hz), 9.67 (1H, s)

Mass : 295 (M+1), 294 (M), m/e 215

実施例15

鉄粉(7g、60メッシュ)および塩化アンモニウム(0.7g)のエタノール(70ml)、テトラヒドロフラン(70ml)および水(40ml)の混合溶媒中混合物に、4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(6.6g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を2時間還流する。反応混合物を吸引濾過して濾液を減圧濃縮し、次いで残渣を水冷下水で粉砕する。沈殿を濾取、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノフェニルチオ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(3.5g、収率58.9%)を得る。

融点 192-195°C

IR (スズホ-A) 3500, 3400, 3350, 3200, 1685,

1625, 1595, 1495, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.05 (3H, s), 5.50 (2H, bs), 4.40-6.70 (3H, m), 6.83-7.35 (6H, m), 7.67 (3H, bs), 10.07 (1H, s), 10.27 (1H, s)

Mass : 414 (M+1), 413 (M), m/e 290, 215

実施例16

鉄粉 (6 g、60メッシュ) と塩化アンモニウム (0.6 g) のエタノール (80ml)、テトラヒドロフラン (40ml) および水 (40ml) の混合溶媒中混合物に、4-ニトロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホキシド (6 g) を攪拌下 80°C で少量ずつ分解して加える。混合物を攪拌下 4 時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水冷下水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体を得る。固体をシリカゲル (シリカゲル 60、70-230メッシュ、メルク社製) (120 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液 (5:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、蒸発乾燥して、4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホキシド (4.3 g、収率 78.0%) を得る。

融点 198-200°C

IR (スズ-ル) 3500, 3400, 1635, 1595,

1500, 1380, 1320 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 90MHz, ppm) 5.60 (2H, bs), 5.90 (2H, bs), 6.46 (2H, d, J=9Hz), 6.53 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=9Hz), 7.35 (4H, d, J=9Hz), 11.20 (1H, s)

Mass : m/e 371, 248, 215

実施例17

鉄粉 (6 g、60メッシュ) と塩化アンモニウム (0.6 g) とのエタノール (60ml)、テトラヒドロフラン (60ml) および水 (40ml) の混合溶媒中混合物に、4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノベンゼンスルフィニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (4.2 g) を攪拌下 80°C で少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下 1.5 時間還流する。反応混合物を吸引濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体 (4.0 g) を得る。固体をシリカゲル (120 g、270-400メッシュ、メルク社製) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液 (3:1)

1505 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 90MHz, ppm) 3.02 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.56 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.26 (2H, d, J=9Hz), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 10.00 (1H, s)

Mass : 295 (M+1), 294 (M), m/e 215

実施例17

実施例16で製造した 4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノベンゼンスルフィニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (2.5 g) の濃塩酸 (5 ml) およびエタノール (50ml) の混合溶媒中混合物を攪拌下 3.5 時間還流する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水に溶解し、溶液を水冷攪拌下炭酸水素ナトリウムで pH7.0 に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-[4-(4-アミノベンゼンスルフィニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (1.7 g、収率 75.4%) を得る。

融点 198-200°C

IR (スズ-ル) 3450, 3350, 3250, 1630, 1600,

で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノベンゼンスルフィニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (2.1 g、収率 53.5%) を得る。

融点 : 225-228°C (分解)

IR (スズ-ル) : 3350, 3200, 3100, 1675, 1630, 1595, 1500, 1380, 1340,

1165 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 5.73 (2H, bs), 6.63 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.33 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (4H, bs), 10.33 (1H, s)

Mass : m/e 413, 341, 290, 248

実施例19

実施例32で製造した 4,4'-ジアミノ-3-メトキシジフェニルスルホン (1.2 g) のジクロロメタン (100ml) およびクロロホルム (100ml) の混合物溶液に三臭化ホウ素 (10 g) のジクロロメタン (30ml) 溶液をドライアイス-アセトン冷

却攪拌下 -10°C で滴下する。混合物を室温で10時間攪拌し、次いで 40°C で2時間攪拌する。

反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水で希釈し、次いで混合物を攪拌下1時間還流する。反応混合物を希水酸化ナトリウム水溶液でpH5に調整し、水冷下1時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアミノ-3-ヒドロキシジフェニルスルホン(0.8g、収率70.2%)を得る。

融点 260°C (分解)

IR (スズ-A) 3450, 3400, 1630, 1595, 1520,

$1380, 1290\text{ cm}^{-1}$

NMR (CF_3COOD , 90MHz, ppm)

7.50-7.70 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz),

7.83 (2H, d, J=8Hz), 8.15 (2H, d, J=8Hz)

Mass : 265 (M+1), 264 (M), m/e 200, 156

実施例20

実施例21と同様にして、実施例29で製造した4-アセトアミド-4'-ヒドラジノジフェニルスルホン(3g)から出発して、4-アミノ-4'

NMR (CF_3COOH , 60MHz, ppm) 3.55 (3H, s), 7.67-

8.00 (6H, m), 8.06-8.40 (4H, m)

Mass : 327 (M+1), 326 (M), m/e 248, 183

実施例22

4-アセトアミド-2'-メタンスルホニルアミノ-4'-ニトロジフェニルスルホン(6g)のメタノール(200ml)、テトラヒドロフラン(300ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)の混合溶媒溶液を、10%パラジウム-炭素(2g)の存在下、常温で大気圧下に6時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アセトアミド-4'-アミノ-2'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(4.0g)を得る。4-アセトアミド-4'-アミノ-2'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(4.0g)および濃塩酸(40ml)の水(40ml)中混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を水冷下希水酸化ナトリウム水溶液でpH5.0に調整し、水冷下 5°C で4時間攪拌する。

-ヒドラジノジフェニルスルホン(1.7g、収率57.7%)を得る。

融点 $160-165^{\circ}\text{C}$

IR (スズ-A) 3200-3450, 1630, 1595, 1505,

$1385, 1285\text{ cm}^{-1}$

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 90MHz, ppm) 6.00 (4H, bs), 6.35-

6.90 (3H, m), 7.00-8.00 (5H, m)

Mass : m/e 248, 233

実施例21

実施例28で製造した4-アセトアミド-4'-メタンスルホニルアミノ)ジフェニルスルホン(6g)の濃塩酸(40ml)および水(40ml)中混合物を攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を水冷下炭酸カリウム粉末でpH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノ)ジフェニルスルホン(4.5g、収率84.7%)を得る。

融点 190°C

IR (スズ-A) : 3350-3400, 1635, 1595,

1500 cm^{-1}

沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して黄色固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(300g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4,4'-ジアミノ-2'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(1.1g、収率22.2%)を得る。

融点 210°C (分解)

IR (スズ-A) 3450, 3350-3200, 1625, 1595,

$1380, 1335\text{ cm}^{-1}$

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 60MHz, ppm) 2.97 (3H, s), 6.33

(4H, bs), 6.60-7.06 (3H, m), 7.40 (1H,

d, J=8Hz), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.59 (1H,

d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.97

(1H, bs)

Mass : 342 (M+1), 341 (M), m/e 314, 285,

263

実施例23

実施例38で製造した4-(2-アセトキシベンゾイル)ヒドラジノ]-4'--(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ジフェニルスルホン(4.8 g)のテトラヒドロフラン(75ml)およびメタノール(125ml)の混合物溶液を10%パラジウム-炭素(7.4 g)の存在下、常温で大気圧下に11時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧下に蒸発乾固して固体を得る。固体を酢酸エチルで抽出して炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮して、4-(2-アセトキシベンゾイル)ヒドラジノ]-4'-アミノジフェニルスルホン(2.8 g、収率78.0%)を得る。

融点 206-208°C

IR (KBr-A) 3400, 3340, 1755, 1680, 1625,

1590, 1310, 1285, 1200 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.16 (3H, s), 6.40-7.97 (15H, m), 10.23 (1H, bs)

Mass : 326 (M+1), 325 (M), m/e 324, 284,

282, 218, 174

実施例25

実施例24で製造した4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-アミノジフェニルスルホン(6.1 g)およびトリエチルアミン(7.6 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、塩化メタンスルホニル(6.45 g)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体(4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホンと4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ジメタンスルホニルアミノジフェニルスルホンとの混合物)を得る。固体をテトラヒドロフラン(420ml)と水(70ml)との混合物に加え、攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH9.5に調整する。混合物を50°Cで3時間攪拌する。反応混合物のpHを、さらに1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて9.0-9.5に維持する。反応混合物を減圧

Mass : 426 (M+1), 425 (M), m/e 383, 289,

248

実施例24

4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニルスルホン(6.74 g)、塩化アンモニウム(0.67 g)および鉄粉(6.74 g、60メッシュ)のエタノール(60ml)、テトラヒドロフラン(60ml)および水(30ml)の混合溶液中混合物を攪拌下2時間還流する。不溶物を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮する。残渣にメタノールを加え、攪拌下3分間還流する。沈殿を濾取してメタノールで洗浄し、風乾して、4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-アミノジフェニルスルホン(5.06 g、収率82.0%)を得る。

融点 277-288°C

IR (KBr-A) 3480, 3350-3150, 1685, 1640,

1585, 1520, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.07 (3H, s), 6.06-6.76 (3H, m), 7.43-8.10 (4H, m), 10.25 (1H, bs)

濃縮し、残渣を氷冷攪拌下10%塩酸でpH2.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体を得る。固体をシリカゲル(和光ゲルC-200、100-200メッシュ、和光純薬社製)(180 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(30:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(3.74 g、収率49.4%)を得る。

融点 201-202°C

IR (KBr-A) 3400-3250, 3100, 1680, 1595,

1535, 1408, 1325, 1305,

1150 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.06 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.16-7.43 (2H, m), 8.00-8.23 (1H, m), 10.29 (1H, s), 10.40-10.75 (1H, bs)

Mass : 404 (M+1), 403 (M), m/e 362, 360,

324, 282

実施例26

4-アセトアミド-4'-アミノジフェニルスルホン(13.9g)のテトラヒドロフラン(400ml)および水(140ml)の混合物溶液のpHを攪拌下飽和炭酸ナトリウム水溶液でpH8-9に調整する。混合物に塩化カルボベンズオキシ(38.8g)を攪拌下5℃で滴下する。反応混合物を5℃で2.5時間攪拌する。さらに飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて反応混合物のpHを8-9に維持する。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下に蒸発乾固する。次いで残渣を500mlフラスコに移し、n-ヘキサン(300ml)中20分間攪拌する。沈殿を吸引濾過してn-ヘキサンで洗浄し、風乾して4-アセトアミド-4'-ベンジルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン(19.95g、収率98.2%)を得る。

融点 213-214℃

IR (スズ-4) 3330, 3250, 1745, 1650, 1595,
1580, 1540, 1410, 1320 cm^{-1}

(2H.d, J=9Hz), 7.18-7.80 (13H.m), 10.10
(1H.bs)

Mass : 383 (M+1), 382 (M), m/e 338, 274,
248, 210

実施例28

4-アセトアミド-4'-アミノジフェニルスルホン(5g)とトリエチルアミン(3g)とのN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物に、塩化メタンスルホン(12.3g)を攪拌下5℃で滴下する。反応混合物を5℃で2時間攪拌し、減圧濃縮して油状残渣を得る。油状残渣に水を加え、沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-4'-ヒドラジノジフェニルスルホン(8.0g、収率94.6%)を得る。

融点 230-235℃(分解)

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.07 (3H.s), 3.63
(3H.s), 7.50-8.07 (8H.m)

Mass : 369 (M+1), 368 (M), m/e 326, 290,
248

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.05 (3H.s), 5.12
(2H.s), 7.17-7.43 (5H.m), 7.46-7.86
(8H.m), 10.06-10.33 (2H.m)

Mass : 425 (M+1), 424 (M), m/e 407, 380,
316, 300, 290

実施例27

実施例26で製造した4-アセトアミド-4'-ベンジルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン(19.9g)および6N塩酸(30ml)のエタノール(400ml)中混合物を攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮して水で希釈し、次いで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でpH8に調整する。沈殿を濾取、水洗、風乾して、4-アミノ-4'-ベンジルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン(17.0g、収率94.8%)を得る。

融点 198-200℃

IR (スズ-4) 3480, 3390, 3330, 1730, 1635,
1595, 1535, 1410, 1300,
1230 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 5.13 (2H.s), 5.50

実施例29

4-アセトアミド-4'-アミノジフェニルスルホン(6g)および濃塩酸(16ml)の酢酸(126ml)および水(26ml)中混合物に、亜硝酸ナトリウム(3g)の水(10ml)溶液を氷冷攪拌下5℃未満の温度で滴下する。混合物を5℃で1時間攪拌する。混合物に塩化第一スズ(20g)の濃塩酸(100ml)溶液を塩-水冷却攪拌下0℃で滴下する。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで室温で3日間放置する。反応混合物を40%水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整し、次いで水冷下2時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-4'-ヒドラジノジフェニルスルホン(3g、収率42.6%)を得る。

融点 260-270℃

IR (スズ-4) 3450, 3350-3200, 1685, 1630,
1595, 1380, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm)

2.06 (3H.s), 4.15 (1H.s), 5.93 (2H.s),
6.75 (2H.d, J=9Hz), 7.65-7.95 (6H.m)

Mass : 306 (M+1), 305 (M), m/e 290, 263,

248

実施例30

4-アセトアミド-3'-メトキシ-4'-ニトロジフェニルスルホン(4.0g)のテトラヒドロフラン(50ml)とメタノール(100ml)との混合物溶液を10%パラジウム-炭素(1g)の存在下、常温で大気圧下に2時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧下に蒸発乾固して、4-アセトアミド-3'-メトキシ-4'-アミノジフェニルスルホン(3.5g、収率95.9%)を得る。

融点 : 193-194°C

IR (スズ-A) 3500, 3350-3150, 1680, 1615,

1590, 1515, 1380 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=8Hz), 7.20 (1H, bs), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.80 (4H, s), 10.30 (1H, s)

205, 149

実施例32

塩化第一スズ(6g)の濃塩酸(8ml)中混合物に4-アセトアミド-3'-メトキシ-4'-ニトロジフェニルスルホン(2g)を攪拌下常温で少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下100°Cに3時間加熱する。反応混合物を水冷下40%水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH12に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアミノ-3-メトキシジフェニルスルホン(1.40g、収率88.1%)を得る。

融点 195°C (分解)

NMR (CF_3COOH , 60MHz, ppm) 4.16 (3H, s), 7.83 (3H, s), 7.67-7.90 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8Hz), 8.27 (2H, d, J=8Hz)

Mass : 279 (M+1), 278 (M), m/e 263, 213,

171

実施例33

実施例27で製造した4-アミノ-4'-ベンジ

実施例31

実施例25で製造した4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(3.6g)の6N塩酸(5.4ml)およびエタノール(70ml)中混合物を攪拌下5.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水冷下炭酸水素ナトリウムでpH8に調整する。混合物を酢酸エテルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して、4-アミノ-2'-クロロ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルスルホン(2.1g、収率65.1%)を得る。

融点 84-94°C

IR (スズ-A) 3520-3100, 1630, 1595, 1505,

1340, 1310, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 3.13 (3H, s), 6.11 (2H, bs), 6.43-6.66 (2H, m), 7.13-7.50 (4H, m), 8.03 (1H, d, J=9Hz), 10.20-10.76 (1H, bs)

Mass : 362 (M+1), 361 (M), m/e 282, 278,

ルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン(14.1g)および濃塩酸(55ml)の酢酸(110ml)と水(220ml)との混合溶媒中混合物に、亜硝酸ナトリウム(3.08g)の水(35ml)溶液を攪拌下5°Cで滴下する。次いで混合物を5°Cで0.5時間攪拌する。反応混合物に塩化第一スズ(25.12g)の濃塩酸(220ml)溶液を攪拌下0°Cで滴下する。混合物を0°Cで2時間攪拌し、室温で一晩放置する。沈殿を濾取、水洗、風乾して、4-ヒドラジノ-4'-ベンジルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン・塩酸塩(14.5g、収率90.6%)を得る。

融点 160°C (分解)

IR (スズ-A) 3400-3250, 1735, 1720, 1705,

1595, 1530, 1305, 1220 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 5.17 (2H, s), 5.30-5.93 (3H, m), 7.13-8.13 (13H, m), 10.23 (1H, bs)

Mass : m/e 364, 355, 323, 293, 258

実施例34

実施例35で製造した4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノベンゼンスルホンル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(5.2g)の濃塩酸(15ml)および水(100ml)中混合物を攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水に溶解し、次いで溶液を氷冷攪拌下炭酸水素ナトリウムでpH7.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-[4-(4-アミノベンゼンスルホンル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(3.5g、収率74.3%)を得る。

融点 235°C (分解)

IR (スズ-ス) 3500, 3370, 1630, 1595, 1500, 1380, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 5.50 (4H, bs), 6.51 (2H, d, J=9Hz), 6.57 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.61 (2H, d, J=9Hz), 10.40 (1H, s)

Mass : 445 (M), m/e 402, 370, 289, 248

実施例36

N, N-ジメチルホルムアミド(0.2g)とオキシ塩化リン(0.43g)との混合物を5°Cで30分間攪拌する。これに乾燥テトラヒドロフラン(5.6ml)を加える。これにアセチルサリチル酸(0.46g)を氷冷攪拌下に加え、混合物を5°Cで1時間攪拌して活性化酸溶液を製造する。一方別に実施例33で製造した4-ヒドラジノ-4'-ベンジルオキシカルボニルアミノジフェニルスルホン・塩酸塩(1.0g)およびテトラヒドロフラン(20ml)および水(20ml)の混合物を攪拌下5°Cで飽和炭酸ナトリウム水溶液でpH7-8に調整する。混合物を上記で製造した活性化酸溶液に攪拌下5°Cで滴下する。反応混合物を5°Cで2時間攪拌する。さらに飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応混合物のpHを7-8に保つ。反応混合物を酢酸エテルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮して、4-[(2-ア

実施例35

4-アセトアミド-N-[4-(4-ニトロベンゼンスルホンル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(6g)のテトラヒドロフラン(200ml)、メタノール(200ml)およびN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物溶液を、10%パラジウム炭素(3g)の存在下常温で大気圧下に1.5時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アセトアミド-N-[4-(4-アミノベンゼンスルホンル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(5.2g、収率92.5%)を得る。

融点 288-289°C

IR (スズ-ス) 3400, 3350, 3270, 1675, 1630, 1595, 1535, 1380, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.07 (3H, s), 5.25 (2H, bs), 6.62 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=2Hz), 7.78 (4H, s), 10.27 (1H, s), 10.77 (1H, s)

セトキシベンゾイル)ヒドラジノ]-4'- (ベンジルオキシカルボニルアミノ)ジフェニルスルホン(1.02g、収率79.1%)を得る。

IR (スズ-ス) 3330, 3200, 1740, 1705, 1655,

1595, 1550, 1305 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.16 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.03-7.97 (18H, m), 10.07-10.30 (2H, m)

Mass : m/e 445, 384, 331, 274

実施例37

実施例39で製造した4-アセトアミド-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(3g)および濃塩酸(3ml)のエタノール(40ml)中混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を濃水酸化アンモニウム水溶液で氷冷下pH9.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(1.50g、収率84.9%)を得る。

融点 201-202°C (分解)

IR (スズ-ス) 3500, 3400, 1625, 1615, 1600,
1515, 1325 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 1.06 (6H, d, J=6Hz),
2.90 (3H, s), 3.43 (1H, q, J=8Hz), 5.35
(1H, d, J=9Hz), 5.90 (2H, s), 6.35 (2H, d,
J=9Hz), 6.50 (2H, d, J=9Hz), 6.65 (2H, d,
J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 320 (M+1), 319 (M), m/e 163

実施例38

4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(5.5g)のメタノール(200ml)とテトラヒドロフラン(200ml)との混合物溶液を、10%パラジウム-炭素の存在下、常温で大気圧下に2時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アセトアミド-N-(4-アミノフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(5.0g、収率99.5%)を得る。

J=6Hz), 7.35-7.57 (4H, m), 7.60-7.90
(4H, m), 8.70 (1H, m), 9.00 (1H, s)

Mass : 361 (M)

実施例40

実施例42で製造した4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(4.96g)および6N塩酸(10ml)のエタノール(100ml)中混合物を攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮して水で希釈し、次いで1N水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下に蒸発乾固して、4-アミノ-N-メチル-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(3.35g、収率75.5%)を得る。

融点 150-152°C

IR (スズ-ス) 3500, 3400-3300, 1635, 1595,
1505, 1340-1305, 1225, 1150 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.98 (3H, s), 3.00

融点 150-152°C

IR (スズ-ス) 3550, 3400-3200, 1690, 1645,
1615, 1590, 1540, 1515, 1370,
1340, 1320 cm^{-1} 実施例39

4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(4.5g)のテトラヒドロフラン(100ml)、メタノール(100ml)およびアセトン(100ml)の混合物溶液を、10%パラジウム-炭素(2g)の存在下、常温で大気圧下に2時間水素添加する。触媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アセトアミド-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(4.5g、収率96.7%)を得る。

融点 175°C

IR (スズ-ス) 3350, 1695, 1680, 1610, 1595,
1515, 1380 cm^{-1} NMR (CF_3COOH , 60MHz, ppm) 1.50 (6H, d, J=6Hz),
2.40 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.00 (1H, q,(3H, s), 5.98 (2H, bs), 6.53 (2H, d,
J=9Hz), 6.90-7.20 (6H, m)

Mass : 356 (M+1), 355 (M), m/e 275, 199,

156

実施例41

4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-アミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(5.2g)およびトリエチルアミン(6.6g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物に、塩化メタンスルホニル(5.6g)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮して残渣を水冷下水で粉碎する。沈殿を濾取、水洗、風乾して、4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-ジメタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(10.58g、収率136.6%)を得る。

融点 161-164°C

IR (スズ-ス) 3650-3100, 1695, 1680, 1595,
1540, 1505, 1350, 1250,
1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.10 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.67 (3H, s), 5.34 (3H, s), 6.90-7.84 (8H, m), 10.3 (1H, bs)
 Mass : 476 (M+1), 475 (M), m/e 297, 296, 200, 199, 198

実施例42

実施例41で製造した4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(7.74g)のテトラヒドロフラン(320ml)と水(50ml)との混合物溶液を攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液でpH 10.4-10.6に調整する。混合物を50°Cで6時間攪拌する。反応混合物のpHを、さらに1N水酸化ナトリウムを使用して10.4-10.6に維持する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を攪拌下10%塩酸でpH 2.0に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下に蒸発乾固して、4-アセトアミド-N-メチル-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスル

を得る。

融点 210-213°C
 IR (ヌジス-4) 3350, 3250, 1670, 1610, 1595, 1515, 1380, 1160 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 1.06 (6H, d, J=9Hz), 2.05 (3H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 5.20 (1H, bs), 6.33 (2H, d, J=9Hz), 6.66 (2H, d, J=9Hz), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 7.63 (2H, d, J=9Hz), 9.23 (1H, s), 10.16 (1H, s)
 Mass : 348 (M+1), 347 (M), m/e 149, 107

実施例44

4-メタンスルホニルアミノアニリン(5.4g)のN,N-ジメチルアニリン(13ml)中混合物に、塩化4-アセトアミドベンゼンスルホニル(6.3g)を攪拌下100°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下100°Cに4時間加熱する。反応混合物を6N塩酸中に水冷攪拌下に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(8.08g、収率78.4

%)を得る。

融点 197-198°C
 IR (ヌジス-4) 3350-3150, 1680, 1665, 1610, 1595, 1550, 1405, 1330, 1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.12 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.10 (3H, s), 7.08 (4H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 9.76 (1H, bs), 10.30 (1H, bs)
 Mass : 398 (M+1), 397 (M), m/e 368, 254, 199

実施例43

4-アセトアミド-N-(4-ニトロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(2g)のメタノール(50ml)およびアセトン(50ml)の混合物溶液を10%パラジウム-炭素(2g)の存在下、常温で大気圧下に1時間水素添加する。解媒を濾去し、次いで濾液を減圧濃縮して、4-アセトアミド-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(2.13g、収率102.9%)

%)を得る。

融点 223-235°C
 IR (ヌジス-4) 3200, 1680, 1595, 1530, 1380, 1330, 1155 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.06 (3H, s), 2.90 (3H, s), 7.00 (4H, s), 7.63 (4H, s), 9.46 (1H, s), 9.96 (1H, s), 10.23 (1H, s)
 Mass : 384 (M+1), 383 (M), m/e 304, 240, 198

実施例45

実施例44で製造した4-アセトアミド-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(8g)の濃塩酸(12ml)およびエタノール(160ml)の混合溶液中混合物を攪拌下4時間還流する。反応混合物を減圧濃縮して残渣を水に溶解し、次いで溶液を水冷攪拌下炭酸水素ナトリウムでpH 7に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(6.53g、収率91.7%)を得る。

融点 190-194°C

IR (スズ-A) 3500, 3400, 3260, 1635, 1600,

1380, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 2.86 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.50 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (4H, s), 7.31 (2H, d, J=9Hz), 9.40 (1H, s), 9.63 (1H, s)

Mass : 342 (M+1), 341 (M), m/e 262, 185,

157

実施例46

実施例43で製造した4-アセトアミド-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(5.6g)の濃塩酸(8.4ml)とエタノール(110ml)との混合溶媒中混合物を攪拌下3.5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウムで水冷攪拌下pH7.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ-N-(4-イソプロピルアミノフェニル)ベンゼンスルホンアミド(4.3g、収率87.6%)を得る。

J=6Hz), 9.87 (2H, s)

実施例48

三酸化クロム(35g)の酢酸(8.5ml)および水(1.8ml)中混合物に、4,4'-ジアセトアミドジフェニルメタン(1g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下90°Cに1時間加熱する。反応混合物を水冷攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアセトアミドジフェニルケトン(0.4g、収率38%)を得る。

融点 233-234°C

IR (スズ-A) 3550, 3350, 1690, 1635, 1600,

1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.12 (6H, s), 7.77 (8H, s), 10.30 (2H, s)

Mass : 297 (M+1), 296 (M), m/e 254, 212,

120

実施例49

4,4'-ジアセトアミドジフェニルケトン(4g)のメタノール(200ml)溶液に、水素化

融点 160-166°C

IR (スズ-A) 3500, 3400, 1630, 1600, 1525,

1380, 1320, 1155 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 1.07 (6H, d, J=6Hz), 3.15-3.50 (1H, m), 5.66 (2H, bs), 6.33 (2H, d, J=9Hz), 6.46 (2H, d, J=9Hz), 6.70 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 8.93 (1H, s)

Mass : 305 (M), m/e 202, 159, 149, 107

実施例47

4,4'-ジアミノジフェニルメタン(5g)の酢酸(50ml)溶液に、無水酢酸(6g)を攪拌下40°C未満の温度で滴下する。混合物を常温で1時間攪拌する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアセトアミドジフェニルメタン(6.9g、収率99.0%)を得る。

融点 225°C

IR (スズ-A) 3200, 1650, 1595, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.03 (6H, s), 3.82 (2H, s), 7.15 (4H, d, J=6Hz), 7.53 (4H, d,

ホウ素ナトリウム(1.8g)を攪拌下30°C未満の温度で加える。混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を10%塩酸で水冷攪拌下pH2.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアセトアミドベンゾヒドロール(4.0g、収率99.3%)を得る。

融点 185°C

IR (スズ-A) 3150-3250, 1665, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.00 (6H, s), 5.30 (1H, s), 7.30 (4H, d, J=8Hz), 7.77 (4H, d, J=8Hz), 9.90 (2H, s)

Mass : M 298, m/e 281, 239

実施例50

4,4'-ジアミノジフェニルケトン(5.1g)とO-アリルヒドロキシルアミン・塩酸塩(13.3g)とのメタノール(150ml)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合溶媒中混合物を室温で50時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整し、水冷下1時間攪拌する。沈殿

を濾取、水洗、乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル（シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製）（200g）を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液（20：1）で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して固体（8.4g）を得る。固体を酢酸エチルとn-ヘキサンとの混液（5：1）から再結晶して、4,4'-ジアミノジフェニルケトン・アリルオキシム（4.1g、収率70.2%）を得る。

融点 144-145°C

IR (スズ-4) 3450, 3350, 1620, 1605,

1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) 4.50 (2H, d, J=5Hz),

5.16 (2H, d, J=10Hz), 5.30 (4H, s), 5.8-

6.20 (1H, m), 6.46 (2H, d, J=5Hz), 6.56

(2H, d, J=5Hz), 6.95 (2H, d, J=5Hz), 7.15

(2H, d, J=5Hz)

Mass : 268 (M+1), 267 (M), m/e 226, 210,

196

実施例52

4-アセトアミド-3'-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン（17.9g）、塩化アンモニウム（1.93g）および鉄粉（19.2g、60メッシュ）のエタノール（180ml）、テトラヒドロフラン（180ml）および水（90ml）の混合溶媒中混合物を攪拌下2時間還流する。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を氷冷下水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アセトアミド-4'-アミノ-3'-メチルジフェニルケトン（15.05g、収率99.7%）を得る。

融点 : 233-238°C

IR (スズ-4) : 3400, 3350, 3300, 1690, 1630,

1600, 1575, 1530, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.00-2.15 (6H, m),

5.80 (2H, bs), 6.67 (2H, d, J=8Hz), 7.40

(3H, d, J=8Hz), 7.63-7.67 (4H, m), 10.20

(1H, bs)

Mass : 269 (M+1), 268 (M), m/e 253, 226,

実施例51

4,4'-ジアミノベンジル（5g）およびO-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩（2.1g）のメタノール（100ml）とテトラヒドロフラン（10ml）との混合溶媒中混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣に水を加え、混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥し、エタノールから再結晶して、4,4'-ジアミノベンジルモノメチルオキシム（4.5g、収率80.3%）を得る。

融点 190-192°C（分解）

IR (スズ-4) 3450, 3350, 1625, 1610, 1580,

1545, 1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 3.85 (3H, s), 5.70

(4H, broad s), 6.67 (4H, dd, J=2Hz, 9Hz),

6.27 (2H, d, J=9Hz), 7.63 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 270 (M+1), 269 (M), m/e 209, 120

211, 134

実施例53

4-アセトアミド-4'-アミノ-3'-メチルジフェニルケトン（15.0g）の濃塩酸（25ml）およびエタノール（150ml）中混合物を攪拌下5時間還流する。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液で氷冷下pH10に調整する。沈殿を濾取、水洗、風乾して固体を得る。固体をシリカゲル（シリカゲル60、230-400メッシュ、メルク社製）（400g）を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液（30：1）で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、蒸発乾固して、4,4'-ジアミノ-3-メチルジフェニルケトン（9.48g、収率74.9%）を得る。

融点 : 145-147°C

IR (スズ-4) : 3350, 1635, 1600, 1580, 1550,

1320, 1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.13 (3H, s), 5.27

(2H.bs), 5.85 (2H.bs), 6.63 (2H.d,
J=9Hz), 6.70 (1H.d, J=9Hz), 7.30-7.63
(4H.m)

Mass : 227 (M+1), 226 (M), m/e 211, 134

実施例54

4,4'-ジアミノジフェニルケトン(5g)
および第三級ブトキシカルボニルメトキシアミン
(3.9g)のメタノール(100ml)、テトラヒドロ
フラン(50ml)、N,N-ジメチルホルムアミド
(5ml)および濃塩酸(1ml)の混合溶媒中混合
物を室温で48時間攪拌する。反応混合物を減圧濃
縮し、残渣を水で粉砕する。沈殿を濾取、水洗、
真空乾燥して、1,1-ビス(4-アミノフェニル)
-1-(第三級ブトキシカルボニルメトキシ
イミノ)メタン(6.9g、収率74.5%)を得る。

融点 : 145-146°C

IR (スズホ-A) : 3450, 3350, 3220, 1735, 1640,
1625, 1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 1.47 (9H.s), 4.50
(2H.s), 5.40 (4H.bs), 6.50 (2H.d,

J=9Hz), 6.57 (2H.d, J=9Hz), 7.10 (2H.d,

J=9Hz), 7.20 (2H.d, J=9Hz)

Mass : 342 (M+1), 341 (M), m/e 285, 200

実施例55

1,1-ビス(4-アミノフェニル)-1-
(第三級ブトキシカルボニルメトキシイミノ)メ
タン(6.9g)の混合物にトリフルオロ酢酸(28
ml)およびアニソール(70ml)のジクロロメタン
(20ml)中混合物を氷冷攪拌下5°Cで滴下する。
混合物を室温で2.5時間攪拌し、反応混合物を減
圧下に蒸発乾固する。残渣を1N水酸化ナトリウ
ム水溶液に溶解し、溶液を酢酸エチルで洗浄す
る。水層を大孔非イオン吸着樹脂「ダイヤイオン
HP-20」(商標、三菱化成工業社製)を使用する
カラムクロマトグラフィーに付し、30%イソプロ
ピルアルコール水溶液で溶出する。目的化合物を
含む画分を合わせ、半容まで減圧濃縮して、1,
1-ビス(4-アミノフェニル)-1-カルボキ
シメトキシイミノメタン(4.1g、収率71.1%)
を得る。

Mass : 341 (M+2), 340 (M+1), 339 (M),

m/e 304, 240, 220, 205

実施例57

4-アセアミド-N-(4-アミノ-2-クロ
ロフェニル)ベンゼンスルホンアミド(2.8g)
のエタノール(56ml)および濃塩酸(4.2ml)中
混合物を攪拌下6時間還流する。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣を10%炭酸水
素ナトリウム水溶液で氷冷攪拌下pH8.5に調整す
る。

沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-アミノ
-N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)ベン
ゼンスルホンアミド(1.89g、収率77.1%)を得
る。

融点 : 140-142°C

IR (スズホ-A) : 3350, 3250, 1625, 1600, 1500,
1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 5.33 (2H.s), 5.87
(2H.s), 6.40 (2H.d, J=9Hz), 6.57 (2H.d,
J=9Hz), 6.80 (1H.d, J=9Hz), 7.33 (2H.d,

融点 : 250-253°C (分解)

IR (スズホ-A) : 3450, 3350, 2550, 2450, 1650,
1620, 1600, 1515, 1325 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz) : 4.51 (2H.s), 6.40-
6.65 (6H.m), 6.90-7.22 (6H.m)

Mass : 286 (M+1), 285 (M), m/e 227, 210

実施例56

後述の実施例59と同様にして、4-アセトアミ
ド-N-(4-ニトロ-2-クロロフェニル)ベ
ンゼンスルホンアミドから出発して、4-アセト
アミド-N-(2-クロロ-4-アミノフェニル)
ベンゼンスルホンアミド(2.0g、収率94.7
%)を得る。

融点 : 228-230°C

IR (スズホ-A) : 3475, 3350, 3300, 1690, 1630,
1595, 1530, 1505, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.07 (3H.s), 5.37
(2H.s), 6.3-6.50 (2H.m), 6.75 (1H.d,
J=9Hz), 7.55 (2H.d, J=9Hz), 7.17 (2H.d,
J=9Hz), 9.20 (1H.s), 10.22 (1H.s)

J=9Hz), 8.73 (1H, s)

Mass : 301 (M+3), 300 (M+2), 299 (M+1),
298 (M), m/e 231, 197, 143, 141

実施例58

4-アセトアミド-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(3.45g)および塩化第一スズ(6.9g)の濃塩酸(35ml)、テトラヒドロフラン(25ml)およびメタノール(25ml)中混合物を60°Cで2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して水で希釈し、次いで24%水酸化ナトリウム水溶液で水冷下pH10.0に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル(和光ゲルC-200、100-200メッシュ、和光純薬社製)(100g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アミノ-N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(2.32g、収率82.8%)を得る。

発乾固して、4,4'-ジアミノ-2-クロロジフェニルスルホキシド(4.2g、収率97.2%)を得る。

融点 : 190-193°C (分解)

IR (ヌジス-A) : 3450, 3350, 3200, 1630, 1595,
1310 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm) : 5.70 (2H, s), 5.88
(2H, s), 6.50-6.80 (4H, m), 7.23 (2H, d,
J=9Hz), 7.50 (1H, d, J=9Hz)

Mass : 269 (M+3), 268 (M+2), 267 (M+1),
266 (M), m/e 250, 218

実施例60

実施例59と同様にして、4,4'-ジニトロベンズアニリドから出発して、4,4'-ジアミノベンズアニリド(4.22g、収率80.8%)を得る。

融点 : 197-201°C (分解)

IR (ヌジス-A) : 3400, 3320, 3200, 1640, 1625,
1605, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm) : 5.30 (4H, bs),
6.55 (2H, d, J=8Hz), 6.63 (2H, d, J=8Hz),

融点 : 135-136°C

IR (ヌジス-A) : 3480, 3380, 1625, 1595, 1340,
1315, 1150 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm) : 3.08 (3H, s), 6.05
(2H, bs), 6.60 (2H, d, J=8Hz), 7.00-7.50
(7H, m)

Mass : m/e 287, 276, 262, 156

実施例59

4,4'-ジニトロ-2-クロロジフェニルスルホキシド(5.3g)および塩化アンモニウム(1g)のエタノール(200ml)、テトラヒドロフラン(50ml)、メタノール(50ml)および水(50ml)の混合溶媒中混合物に、鉄粉(10g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧下に蒸

7.37 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=8Hz),

9.30 (1H, s)

Mass : 228 (M+1), 227 (M), m/e 120, 108

実施例61

実施例59と同様にして、2-クロロ-4,4'-ジニトロベンズアニリドから出発して、2-クロロ-4,4'-ジアミノベンズアニリド(5.1g、収率79.0%)を得る。

融点 : 188-191°C

IR (ヌジス-A) : 3350, 3250, 1635, 1605, 1505,
1495 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 90MHz, ppm) : 5.23 (2H, bs),
5.61 (2H, bs), 6.59 (2H, d, J=9Hz), 6.61
(2H, d, J=9Hz), 7.10 (1H, d, J=9Hz), 7.66
(2H, d, J=9Hz), 9.13 (1H, s)

Mass : 264 (M+3), 263 (M+2), 262 (M+1),
261 (M), m/e 226, 142, 120

実施例82

ピリジン中4,4'-ジアミノジフェニルケトン(9.0g)に塩化メタンスルホニル(5.34g)を攪拌下5℃で滴下する。

反応混合物を5℃で3時間攪拌し、減圧濃縮して油状残渣を得る。油状残渣をシリカゲル(シリカゲル60、230-400メッシュ、メルク社製)(500g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(50:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4'-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノジフェニルケトン(3.03g、収率24.6%)を得る。

融点: 195-197℃

IR (スズ-4): 3500, 3400, 1645, 1595, 1575, 1550, 1340, 1315, 1295 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 3.11 (3H, s), 6.06 (2H, bs), 6.61 (2H, d, J=9Hz), 7.30-7.73 (6H, m), 10.15 (1H, bs)

Mass: 291 (M+1), 290 (M), m/e 211, 198,

実施例84

実施例63と同様にして、4-ウレイド-4'-ニトロジフェニルケトンから出発して、4-ウレイド-4'-アミノジフェニルケトン(4.2g、収率63.7%)を得る。

融点: 190-193℃

IR (スズ-4): 3480, 3400, 3320, 3200, 1660, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 6.00 (4H, bs), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 7.30-7.65 (6H, m), 8.83 (1H, s)

Mass: 256 (M+1), 255 (M), m/e 238, 212,

120

実施例65

実施例59と同様にして、2,2'-ジクロロ-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、2,2'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(5.6g、収率68.7%)を得る。

融点: 117-118℃

実施例63

4-ウレイド-4'-ニトロジフェニルスルホキシド(11g)および塩化アンモニウム(1g)のエタノール(200ml)、テトラヒドロフラン(50ml)および水(50ml)の混合溶媒中混合物に、鉄粉(12g)を攪拌下80℃で少量ずつ分割して加える。混合物を4時間還流し、反応混合物を吸引濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を水で粉碎する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-ウレイド-4'-アミノジフェニルスルホキシド(7.5g、収率75.6%)を得る。

融点: 189-191℃

IR (スズ-4): 3470, 3350, 3200, 1690, 1635, 1595, 1585, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 5.70 (2H, s), 6.1 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 7.15-7.80 (6H, m), 9.00 (1H, s)

Mass: 275 (M+1), 274 (M), m/e 260, 248,

216

IR (スズ-4): 3400, 3300, 3200, 1635, 1600, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 5.12 (4H, s), 6.45 (4H, s), 6.73 (2H, d, J=3Hz)

Mass: 272 (M+4), 271 (M+3), 270 (M+2), 269 (M+1), 268 (M), m/e 233, 198,

142

実施例66

実施例59と同様にして、3-メチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、3-メチル-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(2.6g、収率38.5%)を得る。

融点: 147-148℃

IR (スズ-4): 3410, 3330, 1625, 1495, 1235, 1210, 1145 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2.02 (3H, s), 4.51 (2H, bs), 4.73 (2H, bs), 6.40-6.73 (7H, m)

Mass: 215 (M+1), 214 (M), m/e 185, 171,

122

実施例67

実施例59と同様にして、3,5-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、3,5-ジメチル-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(3.4g、収率85.9%)を得る。

融点 : 118-120°C

IR (スズ-4) : 3450, 3350, 1630, 1600,

1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.04 (6H, s), 4.23 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.40-6.65 (6H, m)

Mass : 229 (M+1), 228 (M), m/e 213, 136

実施例68

4-ウレイド-4'-ニトロジフェニルエーテル(7g)のメタノール(100ml)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物溶液を、10%パラジウム-炭素(2.5g)の存在下、常温で大気圧下に3.5時間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、4-ウレイド-4'-アミノジフェニルエーテル(6.1g、収率97.9%)を得る。

185, 122

実施例70

実施例59と同様にして、硫化4-アセトアミド-2'-クロロ-4'-ニトロジフェニルから出発して、硫化4-アセトアミド-4'-アミノ-2'-クロロジフェニル(10.7g、収率84.3%)を得る。

融点 : 133-135°C

IR (スズ-4) : 3425, 3325, 1680, 1630, 1610,

1595, 1460 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.27 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 9.97 (1H, s)

Mass : 295 (M+3), 294 (M+2), 293 (M+1),

292 (M), m/e 250, 214

実施例71

実施例59と同様にして、4-アミノ-3'-シアノ-4'-ニトロジフェニルエーテルから出発して、4,4'-ジアミノ-3'-シアノジフェ

ニルエーテル(1.11g、収率57.2%)を得る。

IR (スズ-4) : 3400, 3300, 3200, 1660, 1600,

1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 5.20 (2H, bs), 5.73 (2H, s), 6.50-6.90 (6H, m), 7.33 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (1H, s)

Mass : 244 (M+1), 243 (M), m/e 226, 200,

171

実施例69

実施例59と同様にして、3,3'-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、3,3'-ジメチル-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(4.36g、収率86.0%)を得る。

融点 : 100-102°C

IR (スズ-4) : 3400, 3350, 1630, 1600, 1505,

1495 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.00 (6H, s), 6.50 (4H, s), 7.50 (6H, bs)

Mass : 229 (M+1), 228 (M), m/e 213, 199,

ニルエーテル(1.11g、収率57.2%)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 5.16 (2H, s),

6.50-6.90 (5H, m), 7.20 (1H, dd, J=3Hz,

6Hz), 8.30 (1H, d, J=9Hz)

Mass : 256 (M+1), 255 (M), m/e 209, 108

実施例72

実施例59と同様にして、4-トリフルオロメタンシルホニルアミノ-4'-ニトロジフェニルエーテルから出発して、4-トリフルオロメタンシルホニルアミノ-4'-アミノジフェニルエーテル(12.5g、収率64.9%)を得る。

融点 : 155-156°C

IR (スズ-4) : 3420, 3340, 1510, 1370,

1200 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 6.00 (2H, bs),

6.50-6.80 (4H, m), 6.83 (2H, d, J=9Hz),

7.17 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 333 (M+1), 332 (M), m/e 199

実施例73

ピリジン (200ml) 中 4,4'-ジアミノベンジル (10.1g) に塩化メタンスルホニル (4ml) を氷冷攪拌下 5℃ で滴下する。混合物を 3-7℃ で 5 時間攪拌し、反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水で粉砕し、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル (シリカゲル 60、70-230メッシュ、メルク社製) (500g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液 (5:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノベンジル (5.9g、収率 40.1%) を得る。

IR (KBr-片) : 3450, 3375, 3200, 1705, 1680,

1655, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.14 (3H, s), 8.49 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.41 (2H, q, J=9Hz), 7.77 (2H, d, J=9Hz), 7.87 (2H, d, J=9Hz), 10.50 (1H, bs)

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.95 (3H, s), 5.51 (1H, d, J=6Hz), 5.83 (1H, d, J=6Hz), 6.03 (2H, s), 6.46 (2H, d, J=9Hz), 7.06 (2H, d, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (2H, d, J=9Hz), 9.70 (1H, s)

Mass : 321 (M+1), 320 (M), m/e 304, 275,

200, 120

実施例75

実施例59と同様にして、4-アミノ-3'-メトキシ-4'-ニトロジフェニルエーテルから出発して、4,4'-ジアミノ-3-メトキシジフェニルエーテル (5.23g、収率 85.7%) を得る。

融点 : 100-103℃

IR (KBr-片) : 3475, 3400, 3350, 1615, 1605,

1505 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 3.70 (3H, s), 3.63 (4H, bs), 8.20 (1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 6.40-6.70 (6H, m)

Mass : 231 (M+1), 230 (M), m/e 215, 188

Mass : 319 (M+1), 318 (M), m/e 240, 224,

198, 120

実施例74

4-アミノ-4'-メタンスルホニルアミノベンジル (13.3g) およびヒドロ亜硫酸ナトリウム (20.5g) のメタノール (205ml)、水 (82ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (82ml) 中混合物を攪拌下 2 時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エテルで粉砕する。沈殿を濾取し、濾液をシリカゲル (シリカゲル 50、70-230メッシュ、メルク社製) (500g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンとの混液 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、蒸発乾固して、2-ヒドロキシ-2-(4-アミノフェニル)-1-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)エタノン (6.20g、収率 44.6%) を得る。

融点 : 85-90℃

IR (KBr-片) : 3450, 3350, 3200, 1710, 1660,

1595, 1465 cm^{-1}

実施例76

実施例59と同様にして、2,2'-ジメチル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して 4,4'-ジアミノ-2,2'-ジメチルジフェニルエーテル (5.33g、収率 97.5%) を得る。

融点 : 111-112℃

IR (KBr-片) : 3400, 3200, 1660, 1605, 1495,

1305, 1240 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.95 (6H, s),

4.60 (4H, bs), 6.07-6.90 (6H, m)

Mass : 229 (M+1), 228 (M), m/e 122, 107

実施例77

実施例59と同様にして、2-ジフェニルメトキシカルボニル-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、2-ジフェニルメトキシカルボニル-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル (8.82g、収率 101.1%) を得る。

融点 : 133-135℃

IR (KBr-片) : 3350, 1700, 1625, 1495, 1330,

1310, 1270, 1245, 1225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 4.50-5.36 (4H, bs), 6.45-7.50 (18H, m)

Mass : 411 (M+1), 410 (M), m/e 318, 283,

167

実施例78

2-ジフェニルメトキシカルボニル-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(8.80g)のジクロロメタン(44ml)とアニソール(17.6ml)との混合物溶液に、トリフルオロ酢酸(35.2ml)を攪拌下5℃で滴下する。混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣をジソプロピルエーテル(500ml)に加え、次いで冷凍室内に一夜放置する。沈殿を濾取してジソプロピルエーテルおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥して、2-カルボキシ-4,4'-ジアミノジフェニルエーテル(3.3g、収率64.5%)を得る。

融点 : 144-185℃

IR (KBr) : 3520, 3450, 3350, 1670, 1625,

1560, 1495, 1255, 1145 cm^{-1}

に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をエタノールから再結晶して、4,4'-ジアセトアミド-3-メチルジフェニルケトン(15.2g、収率73.9%)を得る。

融点 : 217-218℃

IR (KBr) : 3270, 3170, 1665, 1600, 1550,

1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.17 (3H, s), 2.20

(3H, s), 2.38 (3H, s), 7.73 (2H, d, J=8Hz),

7.80 (5H, m), 9.47 (1H, s), 10.35 (1H, s)

Mass : 311 (M+1), 310 (M), m/e 268, 253,

226, 211

実施例81

実施例52と同様にして、4-アセトアミド-4'-ニトロ-2'-クロロジフェニルケトンから出発して、4-アセトアミド-4'-アミノ-2'-クロロジフェニルケトン(7.70g、収率99.7%)を得る。

融点 : 162-185℃

IR (KBr) : 3400, 3320, 3200, 1665, 1640,

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 5.30-7.10

(12H, m)

Mass : 245 (M+1), 244 (M), m/e 200, 136

実施例79

実施例59と同様にして、2-シアノ-4,4'-ジニトロジフェニルエーテルから出発して、4,4'-ジアミノ-2-シアノジフェニルエーテル(3.32g、収率70.1%)を得る。

融点 : 104-106℃

IR (KBr) : 3420, 3350, 2250, 1630, 1515,

1305, 1240 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 4.93 (2H, bs),

5.20 (2H, bs), 6.46-6.93 (7H, m)

Mass : 227 (M+2), 226 (M+1), 225 (M),

m/e 196, 157, 149, 108

実施例80

4,4'-ジアミノ-3-メチルジフェニルケトン(15g)の酢酸(150ml)溶液に、無水酢酸(16g)を攪拌下10℃で滴下する。混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応混合物を攪拌下水水中

1600, 1545, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.15 (3H, s), 6.03

(2H, bs), 6.53-6.80 (2H, m), 7.23 (1H, d,

J=9Hz), 7.70-7.80 (4H, m), 10.30 (1H, bs)

Mass : 291 (M+3), 290 (M+2), 289 (M+1),

288 (M), m/e 248, 246, 154, 120

実施例82

実施例53と同様にして、4-アセトアミド-4'-アミノ-2'-クロロジフェニルケトンから出発して、4,4'-ジアミノ-2'-クロロジフェニルケトン(8.98g、収率59.0%)を得る。

融点 : 87-95℃

IR (KBr) : 3350, 3200, 1640, 1630, 1585,

1540, 1320, 1280, 1240 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 5.47 (4H, m),

6.50-6.77 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=9Hz),

7.47 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 249 (M+3), 248 (M+2), 247 (M+1),

246 (M), m/e 154, 120

実施例83

実施例52と同様にして、4-アセトアミド-2-メチル-4'-ニトロジフェニルケトンから出発して、4-アセトアミド-2-メチル-4'-アミノジフェニルケトン(19.94g、収率94.7%)を得る。

IR(ニ-ト) : 3500, 3350, 3230, 3010, 1680-1500, 1440, 1410-1370, 1330-1240, 1220, 1170 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 6.15 (2H, bs), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (1H, d, J=9Hz), 7.37-7.63 (4H, m), 10.03 (1H, bs)

Mass : 269 (M+1), 269 (M), m/e 267, 251, 225, 209, 134, 120

実施例84

実施例53と同様にして、4-アセトアミド-2-メチル-4'-アミノジフェニルケトンから出発して、4,4'-ジアミノ-2-メチルジフェニルケトン(2.9g、収率17.8%)を得る。

g、収率17.6%)を得る。

融点 207-209°C

IR(スジ-ル) : 3400, 3280, 1710, 1655, 1595, 1510, 1305, 1265 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 7.53-7.90 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 9.67 (1H, bs), 10.32 (1H, bs)

Mass : 332 (M+2), 331 (M+1), 330 (M), m/e 294, 288, 246, 154, 120

実施例86

実施例53と同様にして、4,4'-ジアセトアミド-3-クロロジフェニルケトンから出発して、4,4'-ジアミノ-3-クロロジフェニルケトン(2.2g、収率68.6%)を得る。

融点 : 166-170°C

IR(スジ-ル) : 3490, 3350, 3200, 1630, 1580, 1550, 1330, 1310, 1285, 1175 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 6.93 (2H, bs), 6.07 (2H, bs), 6.55-6.92 (3H, m), 7.33-

融点 : 138-139°C

IR(スジ-ル) : 3490, 3420, 3330, 3220, 1635, 1595, 1550, 1440, 1320, 1290 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.18 (3H, s), 5.48 (2H, bs), 5.95 (2H, bs), 6.30-6.77 (4H, m), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz)

Mass : 227 (M+1), 226 (M), m/e 225, 210, 209, 134, 120

実施例85

アセトアニリド(0.58g)、無水塩化アルミニウム(3.41g)およびニトロベンゼン(1ml)の混合物を室温で30分間攪拌する。混合物を100°Cで攪拌し、次いで塩化4-アセトアミド-3-クロロベンゾイル(1.09g)を加える。混合物を100°Cで2.5時間攪拌し水冷攪拌下水中に注ぐ。沈殿を濾取して水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、真空乾燥して、4,4'-ジアセトアミド-3-クロロジフェニルケトン(0.25

7.63 (4H, m)

Mass : 248 (M+2), 247 (M+1), 246 (M),

m/e 199, 171, 156, 154, 126, 120

実施例87

実施例52と同様にして、4-アセトアミド-4'-ニトロ-3,3'-ジメチルジフェニルケトンから出発して、4-アセトアミド-4'-アミノ-3,3'-ジメチルジフェニルケトン(10.06g、収率47.6%)を得る。

融点 : 163-165°C

IR(ニ-ト) : 3450, 3350, 3250, 1650, 1630, 1600, 1580, 1525, 1330, 1305, 1280 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.87 (2H, bs), 6.68 (1H, d, J=9Hz), 7.45-7.83 (5H, m), 9.42 (1H, bs)

Mass : 283 (M+1), 282 (M), m/e 267, 245, 149, 134

実施例88

実施例53と同様にして、4-アセトアミド-4'-アミノ-3,3'-ジメチルフェニルケトンから出発して、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルケトン(1.07g、収率39.3%)を得る。

融点：126-131°C

IR (ヌズ-ル)：3400, 3330, 3200, 1625, 1580, 1565, 1500, 1430, 1320, 1300, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：1.93-2.10 (6H, m), 4.93 (2H, bs), 5.67 (2H, bs), 6.47-7.43 (6H, m)

Mass：241 (M+1), 240 (M), m/e 230, 134, 106

実施例89

実施例85と同様にして、アセトアニリドおよび塩化4-フルオロベンゾイルから出発して、4-アセトアミド-4'-フルオロジフェニルケトン(4.43g、収率33.3%)を得る。

実施例91

実施例52と同様にして、3,5-ジクロロ-4-アミノ-4'-ニトロジフェニルケトンから出発して、3,5-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルケトン(6.87g、収率88.8%)を得る。

融点：174-176°C

IR (ヌ-ト)：3420, 3320, 1740-1700, 1580, 1525, 1345, 1285, 1175 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：5.77-6.27 (4H, bm), 6.53-6.93 (2H, m), 7.33-7.66 (4H, m)

Mass：282 (M+1), 281 (M), m/e 280, 248, 246, 211, 154, 120

実施例92

4-アセトアミド-3,5-ジメチル-4'-ニトロジフェニルケトン(12.2g)および塩化アンモニウム(1.25g)のエタノール(120ml)、テトラヒドロフラン(60ml)および水(60ml)の混合物溶液に、鉄粉(12.5g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下1.5時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾

IR (ヌ-ト)：3500, 3300, 3200, 3100, 1700, 1690, 1680, 1650, 1600, 1530, 1510, 1410, 1370, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm)：2.13 (3H, s), 7.10-7.89 (8H, m), 10.70 (1H, bs)

Mass：258 (M+1), 257 (M), m/e 215, 177, 140

実施例90

実施例53と同様にして、4-アセトアミド-4'-フルオロジフェニルケトンから出発して、4-アミノ-4'-フルオロジフェニルケトン(1.06g、収率28.8%)を得る。

融点：126-128°C

IR (ヌズ-ル)：3450, 3350, 1630, 1600, 1580, 1320, 1230 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：6.17 (2H, bs), 6.63 (2H, d, J=9Hz), 7.13-8.00 (6H, m)

Mass：216 (M+1), 215 (M), m/e 186, 120

液の溶液を減圧下に留去する。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過後、濾液の溶液を減圧下に留去して、4-アセトアミド-3,5-ジメチル-4'-アミノジフェニルケトン(10.7g、収率97.0%)を得る。

融点：173-175°C

IR (ヌズ-ル)：3450, 3350, 3250, 1730, 1670, 1645, 1620, 1585, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm)：2.00 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.22 (2H, b-s), 6.60 (2H, d, J=9Hz), 7.03 (1H, d, J=8Hz), 7.23 (1H, d, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 9.33 (1H, s)

Mass：283 (M+1), 282 (M), m/e 267, 239, 224

実施例93

4-アセトアミド-3,5-ジメチル-4'-アミノジフェニルケトン(6.0g)のエタノール(160ml)および濃塩酸(60ml)中混合物を攪拌

下24時間還流する。反応混合物を2N水酸化ナトリウム水溶液で氷冷下pH9.0に調整する。

混合物を氷冷下1時間攪拌し、沈殿を減圧下に濾取して固体を得る。

固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(250g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムとの混液(1:30)で溶出する。

目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、4,4'-ジアミノ-3,5-ジメチルジフェニルケトン(2.80g、収率54.8%)を得る。

融点: 202-204°C

IR (KBr): 3470, 3350, 3200, 1625, 1590,

1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 1.87 (3H, s), 2.10

(3H, s), 4.63 (2H, s), 6.05 (2H, s), 6.30

(1H, d, J=7Hz), 6.53 (2H, d, J=9Hz), 6.87

(1H, d, J=7Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz)

Mass: 241 (M+1), 240 (M), m/e 225, 210,

120

(2H, d, J=9Hz), 6.70-6.90 (2H, m), 7.15

(1H, d, J=8Hz), 7.83 (2H, d, J=9Hz)

Mass: 255 (M+1), 254 (M), m/e 239, 225,

180

実施例95

硫化4-アセトアミドベンジル-4'-ニトロフェニル(15.0g)および塩化アンモニウム(2.0g)のテトラヒドロフラン(300ml)、エタノール(300ml)および水(100ml)の混合溶媒中混合物に、鉄粉(15.0g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉碎し、沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、硫化4-アセトアミドベンジル-4'-アミノフェニル(11.5g、収率63.8%)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2.06 (3H, s), 3.90

(2H, s), 5.30 (2H, s), 6.53 (2H, d, J=8Hz),

7.00-7.30 (4H, m), 7.50 (2H, d, J=8Hz),

9.90 (1H, s)

Mass: M^{+1} 273, M 272, m/e 229, 216, 183,

実施例94

4-N-エチルアミノ-3-メチル-4'-ニトロジフェニルケトン(5.30g)および塩化アンモニウム(0.8g)のエタノール(110ml)、テトラヒドロフラン(55ml)および水(55ml)の混合溶媒中混合物に、鉄粉(5.97g)を攪拌下80°Cで少量ずつ分割して加える。混合物を攪拌下1時間還流する。反応混合物を減圧濾過し、濾液を減圧濃縮する。

残渣を水で粉碎し、沈殿を濾取する。固体をエタノールから再結晶して、4-N-エチルアミノ-3-メチル-4'-アミノジフェニルケトン(3.44g)を得る。

融点: 147-148°C

IR (KBr): 3400, 3350, 3250, 1650, 1625,

1595, 1560, 1440, 1425,

1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 1.25 (3H, t,

J=7Hz), 2.20 (3H, s), 2.97-3.50 (2H, m),

4.97 (1H, t, J=6Hz), 6.07 (2H, s), 6.67

148, 106

実施例96

硫化4-アセトアミドベンジル-4'-アミノフェニル(4.0g)の酢酸エチル(150ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物溶液に、3-クロロ過安息香酸(6.0g)の酢酸エチル溶液を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で26時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、氷冷下1時間攪拌する。混合物を吸引濾過し、濾液を酢酸エチルとテトラヒドロフランとの混合物で抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧濃縮して、4-(4-アセトアミドベンジルスルホン)アニリン(4.0g、収率89.4%)を得る。

融点: 240-245°C(分解)

IR (KBr): 3500, 3350, 3250, 1660, 1595,

1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2.00 (3H, s), 4.30

(2H, s), 6.00 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=8Hz),

7.15 (4H, dd, J=4Hz, 8Hz), 7.46 (2H, d, J=8Hz), 9.90 (1H, s)

Mass : M^{+1} 304, M 303, m/e 260, 240, 197, 148, 106

実施例97

4-(4-アセトアミドベンジルスルホニル)アニリン(4.4g)の濃塩酸(20ml)およびエタノール(100ml)中混合物を攪拌下5時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で水冷攪拌下pH8に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4-(4-アミノベンジルスルホニル)アニリン(2.5g、収率65.7%)を得る。

融点 : 245-250°C (分解)

IR (スズ-A) : 3350, 3250, 1630, 1610, 1595, 1515, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 4.13 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.45 (2H, d, J=8Hz), 6.67 (4H, dd, J=4Hz, 8Hz), 7.23 (2H, d, J=8Hz)

Mass : M^{+1} 270, M 269, m/e 254, 239, 210, 196

実施例99

実施例52と同様にして、4-アセトアミド-3,6-ジメチル-4'-ニトロジフェニルケトンから出発して、4-アセトアミド-3,6-ジメチル-4'-アミノジフェニルケトン(12.6g、収率89.9%)を得る。

融点 : 211-213°C

IR (スズ-A) : 3450, 3350, 3280, 1655, 1590, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.13 (6H, m), 2.20 (3H, s), 6.17 (2H, b-s), 6.60 (2H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, s), 7.40-7.60 (3H, m), 9.30 (1H, b-s)

Mass : M 282, m/e 281, 265, 239, 224

実施例100

実施例53と同様にして、4-アセトアミド-3,6-ジメチル-4'-アミノジフェニルケトンから出発して、3,6-ジメチル-4,4'-ジ

Mass : M^{+1} 263, M 262, m/e 211, 197, 156, 106

実施例98

1,1-ビス(4-アミノフェニル)-1-ヒドロキシイミノメタン(6.7g)、沃化イソプロピル(10.2g)および炭酸カリウム(6.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(67ml)中混合物を室温で7時間攪拌する。反応混合物を水水中に注ぎ、沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して固体を得る。固体をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ、メルク社製)(500g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、1,1-ビス(4-アミノフェニル)-1-イソプロポキシイミノメタン(0.88g、収率11.1%)を得る。

NMR (CDCl_3 , 90MHz, ppm) : 1.20 (6H, d, J=3Hz), 3.40-3.8 (4H, b-s), 4.00 (1H, m), 6.40-6.70 (2H, m), 7.20-7.50 (2H, m)

アミノジフェニルケトン(3.84g、収率64.5%)を得る。

融点 : 203-204°C

IR (スズ-A) : 3500, 3400, 3360, 3240, 1625, 1590, 1565 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 5.27 (2H, b-s), 5.97 (2H, b-s), 6.53-6.80 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8Hz)

Mass : M^{+1} 240, M 240, m/e 239, 223, 148

実施例101

4,4'-ジアミノ-3-メチルジフェニルケトン(5.4g)のエチレングリコールジエタルーテル(55ml)溶液に、水酸化ホウ素ナトリウム(1.81g)および水酸化カリウム(0.12g)の水(10ml)中混合物を攪拌下70°Cで滴下する。混合物を70°Cで2時間攪拌する。反応混合物を塩化ナトリウム飽和水溶液中に攪拌下に注ぐ。沈殿を濾取、水洗、真空乾燥して、4,4'-ジアミノ-3-メチルベンゾヒドロール(4.54g、収率

83.3%)を得る。

融点 : 62°C

IR (スズ-A) : 3420, 3350, 3170, 1615, 1510,
1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 2.00 (3H, s), 4.56
(2H, b-s), 4.77 (2H, b-s), 5.07 (1H, d,
J=4.5Hz), 5.29 (1H, d, J=4.5Hz), 6.30-
6.53 (3H, m), 6.67-6.97 (4H, m)

Mass : M 228, m/e 226, 224, 214, 212, 210

実施例102

4,4'-ジアミノ-3-メチルジフェニルケ
トン(6.1g)のメタノール(61ml)溶液に、O
-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(13.5g)
を攪拌下室温で加える。混合物を室温で18.5時間
攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣を水
で希釈し、次いで1N水酸化ナトリウム水溶液で
水冷下にpH12に調整する。残渣を酢酸エチルで抽
出し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥する。有
機層を減圧濃縮して固体を得る。固体をエタノ
ールおよび水で粉碎し、沈殿を濾取、水洗、真空乾

融点 : 198-200°C

IR (スズ-A) : 3475, 3400, 3250, 1620, 1605,
1520, 1325 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm) : 5.30 (4H, b-s),
6.46 (2H, d, J=6Hz), 6.53 (2H, d, J=6Hz),
6.95 (2H, d, J=6Hz), 7.03 (2H, d, J=6Hz)

Mass : M⁺ 228, M 227, m/e 210, 196, 120

燥して、4,4'-ジアミノ-3-メチルジフェ
ニル-1-メトキシイミノメタン(5.75g、収率
81.6%)を得る。

融点 : 92-97°C

IR (スズ-A) : 3400, 3350, 3170, 1640, 1610,
1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm) : 2.05 (3H, s), 3.77
(3H, s), 5.10 (2H, b-s), 5.32 (2H, b-s),
6.43-7.20 (7H, m)

Mass : M⁺ 256, M 255, m/e 225, 224

実施例103

1,1-ビス(4-アセトアミドフェニル)-
1-ヒドロキシイミノメタン(5.0g)のエタ
ノール(100ml)および1N水酸化ナトリウム水
溶液(100ml)中混合物を攪拌下26時間還流す
る。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を塩酸で水冷
下pH7に調整する。沈殿を濾取、水洗、真空乾
燥して、1,1-ビス(4-アミノフェニル)-
1-ヒドロキシイミノメタン(3.0g、収率88.0
%)を得る。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高



第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

A 61 K	31/15	ABG	7252-4C
	31/165	ABE	7252-4C
	31/18	ACA	7252-4C
	31/255	ACV	7252-4C
	31/27		7252-4C
C 07 C	25/24		8619-4H
	43/29	C	7419-4H
	43/295	C	7419-4H
	49/807		6516-4H
	49/83	A	6516-4H
	215/68		7457-4H
	215/74		7457-4H
	217/90		7457-4H
	229/54		7457-4H
	233/43		7106-4H
	235/56		7106-4H
	237/40		7106-4H
	243/22		8318-4H
	251/48		8318-4H
	251/60		8318-4H
	255/56		6516-4H
	255/58		6516-4H
	259/00		6516-4H
	275/38		6761-4H
	311/08		8217-4H
	311/09		8217-4H
	311/44		8217-4H
	311/46		8217-4H
	317/34		8217-4H
	317/36		8217-4H
	317/40		8217-4H

⑤Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

C 07 C	317/42		8217-4H
	323/37		8217-4H
	323/41		8217-4H
	323/49		8217-4H